

**Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Ludwig-Maximilian-Universität München**

Direktor: Prof. Dr. med. Peter Falkai

Immunaktivierung bei Depression

–

Die Rolle des C-reaktiven Proteins und seiner Isoformen

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Cornelia Elisabeth Maier

aus München

2016

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. Norbert Müller

Mitberichterstatter: Priv.-Doz. Dr. Theo Rein
Prof. Dr. Michael Riedel

**Mitbetreuung durch die
promovierten Mitarbeiter:** Priv.-Doz. Dr. Aye-Mu Myint, MD-PhD

Dekan: Prof. Dr. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 06.10.2016

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Hintergrund und Ziel der Studie	1
1.2	Allgemeine Einführung in das Krankheitsbild der Depression	2
1.2.1	Historisches	2
1.2.2	Definition und Klassifikation	3
1.2.3	Symptomatik und Diagnose	4
1.2.4	Epidemiologie	4
1.2.5	Hypothesen zur Ätiopathogenese	6
1.2.5.1	Genetische Prädisposition	6
1.2.5.2	Neuroendokrinologische Dysbalancen	7
1.2.5.3	Störungen in Neurotransmittersystemen	7
1.2.5.4	Immunologische Hypothese der Depression	8
1.2.5.5	Neurotrophin- und Neurodegenerative Hypothese der Depression	9
1.2.6	Therapieansätze	9
1.3	Immunologische Hypothese der Depression – ein integratives Konzept	10
1.3.1	Grundlagen der Immunologie	10
1.3.2	Zytokine und Depression	12
1.3.2.1	Zytokine und Depression: ein deskriptiver Überblick	12
1.3.2.2	Zytokine und die Rolle des Tryptophan-/Kynureninstoffwechsels	14
1.3.2.3	Noch einmal: Ätiopathogenetische Gesichtspunkte der Depression unter immunologischem Fokus	16
1.3.2.3.1	Störungen in Neurotransmittersystemen: Neurotransmitter-Zytokin-Interaktion	16
1.3.2.3.2	Neuroendokrinologische Dysbalancen	19
1.3.2.3.3	Neurodegenerative Hypothese der Depression	21
1.3.3	CRP und Depression	23
1.3.3.1	CRP: Grundlagen	23
1.3.3.2	CRP und seine zwei Gesichter: eine „kardiovaskuläre Annäherung“	23
1.3.3.2.1	Konträre CRP-Datenlage in der kardiovaskulären Forschung: ein Überblick	23
1.3.3.2.2	Die Lösung des Paradoxons: CRP und seine beiden Isoformen	25
1.3.3.3	mCRP-Zytokin-Wechselspiel: Kausal-pathogener Faktor auch bei der Depression?	31
2	Methoden und Material	34
2.1	Fragestellung, Ziele, Hypothesen	34
2.2	Studiendesign	35
2.3	Ethisch-Rechtliche Aspekte	35
2.4	Stichprobenbeschreibung	36
2.4.1	Patienten	36
2.4.2	Kontrollpersonen	38
2.5	Erhebung psychometrischer und biochemischer Daten	38
2.5.1	Procedere zur Erhebung psychometrischer Parameter	38
2.5.2	Procedere zur Erhebung der biochemischen Parameter	42
2.5.2.1	ELISA	42
2.5.2.2	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC)	48
2.6	Statistik	51

3	Ergebnisse.....	52
3.1	Soziodemographische und klinische Daten der Studienteilnehmer	52
3.2	Analyse von Gruppenunterschieden	53
3.2.1	Soziodemographische und klinische Daten	54
3.2.2	Psychometrische Fragebögen	58
3.2.2.1	Fragebögen – aktueller Stress	58
3.2.2.2	Chronischer („Lifetime-“) Stress / Kindheitstraumata	60
3.2.2.3	Depressions-Rating-Skalen.....	62
3.2.3	Immunparameter	63
3.2.3.1	CRP-Isoformen	63
3.2.3.2	Zytokine.....	67
3.2.4	Tryptophanstoffwechselprodukte (TRYCATs)	70
3.2.4.1	TRYCATs.....	70
3.2.4.2	TRYCAT-Ratios.....	72
3.3	Korrelationsanalyse	74
3.3.1	Korrelationen zwischen den Immunparametern.....	74
3.3.1.1	CRP-Isoformen und Zytokine.....	74
3.3.1.2	Zytokine untereinander	74
3.3.2	Korrelationen zwischen Immunparametern und TRYCATs	75
3.3.2.1	CRP-Isoformen und TRYCATs.....	75
3.3.2.2	Zytokine und TRYCATs	76
3.3.3	Korrelationen zwischen Stress und Immunparametern/TRYCATs.....	77
3.3.3.1	LTE-Q	77
3.3.3.2	PSS	77
3.3.3.3	CTQ	77
3.3.4	Sonstige Korrelationen.....	78
3.4	Regressionsanalysen.....	79
3.4.1	Multivariate Regressionsanalyse der CRP-Isoformen.....	79
3.4.1.1	Regressionsanalyse Gesamtdatensatz	80
3.4.1.2	Regressionsanalyse Kontrollgruppe.....	81
3.4.1.3	Regressionsanalyse Patientengruppe	81
3.4.2	Logistische (binäre) Regressionsanalyse bzgl. depressiver Erkrankung	81
4	Diskussion.....	82
4.1	CRP und Depression	82
4.2	Immunparameter	85
4.2.1	CRP-Isoformen und Zytokine	85
4.2.2	Zytokine	86
4.2.3	Potenzielle immunmodulatorische „Störfaktoren“: Rauchen und Antidepressive Medikation	87
4.2.4	IL-6 und CRP – und ihre antiinflammatorische Komponente	90
4.3	Stress und Immunparameter	94
4.4	TRYCATs.....	96
4.4.1	Gruppenunterschiede.....	96
4.4.2	Potenzieller Einfluss immunmodulatorischer Faktoren auf den Tryptophanstoffwechsel	98
4.4.3	CRP-Isoformen und TRYCATs / TRYCAT-Ratios.....	100
4.5	Limitationen und Ausblick.....	103
5	Zusammenfassung.....	109

<i>Literaturverzeichnis.....</i>	<i>112</i>
<i>Abbildungsverzeichnis.....</i>	<i>130</i>
<i>Tabellenverzeichnis</i>	<i>132</i>
<i>Abkürzungsverzeichnis</i>	<i>134</i>
<i>Danksagung.....</i>	<i>137</i>
<i>Lebenslauf</i>	<i>138</i>
<i>Eidesstattliche Versicherung.....</i>	<i>139</i>

1 Einleitung

1.1 Hintergrund und Ziel der Studie

Nach der in den 90er Jahren begründeten **Immunologischen Hypothese der Depression** ist die Entstehung einer depressiven Symptomatik als inflammatorisches Geschehen zu verstehen, bei dem es zu einer **gesteigerten Produktion proinflammatorischer Zytokine** kommt, die regulativen Einfluss auf den Tryptophanstoffwechsel ausüben [38]. Eine Schlüsselrolle spielt hierbei das ubiquitär vorkommende Enzym Indolamin-2,3-Dioxygenase (**IDO**), durch dessen Induktion und Aktivierung ein verstärkter Tryptophankatabolismus in Richtung „**Kynurenin-Pathway**“ (**KP**) in Gang gesetzt wird. Dadurch wird Tryptophan anstelle zu Serotonin zur neurotoxisch, NMDA-agonistisch wirkenden Quinolinsäure abgebaut. In der Konsequenz entsteht einerseits ein **serotonerges Defizit** sowie andererseits eine **glutamaterge Hyperaktivierung** – eine Konstellation, die depressiogene Wirkung zeitigt [38, 39, 42, 43, 44, 45, 46].

Ziel dieser Arbeit ist es, jenes integrative immunologische Konzept der Depression vorzustellen und die Besonderheiten im immunologischen Status sowie im Tryptophanstoffwechsel depressiv Erkrankter aufzuzeigen. Dabei soll auf die quantitative Messung von verschiedenen Zytokinen und Stoffwechselparametern des Tryptophanmetabolismus zurückgegriffen werden, die einen Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe erlauben.

Vor diesem Hintergrund wird versucht, Erkenntnisse aus der kardiovaskulären Forschung hinsichtlich eines im klinischen Alltag sehr häufig untersuchten immunologischen Laborparameters – dem C-reaktiven Protein (**CRP**) – auf depressive Erkrankungen zu „transferieren“ bzw. potenzielle **Assoziationen zwischen kardiovaskulären und depressiven Erkrankungen** aufzudecken. Die Untersuchung des CRPs als unspezifischen Immunparameter im Zusammenhang mit kardiovaskulären Erkrankungen ist seit geraumer Zeit Gegenstand zahlreicher Studien – doch die Datenlage ist alles andere als einheitlich. Viele Studienergebnisse deuten darauf hin, dass das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen mit erhöhten CRP-Werten vergesellschaftet ist [55, 164, 165, 166, 167, 168, 169], andere schreiben diese positive Assoziation lediglich intervenierenden Störvariablen zu [170, 171]. Einige jedoch postulieren sogar einen kausal pathogenetischen Zusammenhang zwischen erhöhten CRP-Spiegeln und dem Auftreten einer Koronaren Herzkrankheit (KHK) [173]. Ähnlich konträr

gestaltet sich das Spektrum an Studienergebnissen hinsichtlich der CRP-Datenlage in der Depressionsforschung [238, 239, 240, 241, 242, 243, 244].

Neuerdings lieferte die kardiovaskuläre CRP-Forschung jedoch eine mögliche Lösung dieser paradoxen und widersprüchlichen Datenlage: CRP erscheint in mindestens **zwei unterschiedlichen Konformationen**: als natives pentameres CRP (**pCRP**) und als modifiziertes/monomeres CRP (**mCRP**) [175]. Letzteres unterscheidet sich in erheblichem Maße in seinen bioaktiven Eigenschaften vom nativen pentameren CRP [55, 164, 177, 178]. Der Fokus wurde nun auf die Mechanismen gerichtet, die den **Dissoziationsprozess des pCRPs** zu seinen monomeren Untereinheiten (mCRP) vorantreiben: pCRP dissoziiert in entzündetem Gewebe membraninduziert und direkt vor Ort zu mCRP und führt dort in seiner „neuen“ **monomeren Konfiguration zu einer signifikant verstärkten proinflammatorischen Immunantwort** [55, 164]. Insofern muss nun tatsächlich von einer kausalen Rolle des m(!)CRPs in inflammatorischen Prozessen ausgegangen werden, was nicht unbedingt auf das native pentamere CRP übertragen werden kann.

Vor dem Hintergrund dieser Erkenntnisse und der Berücksichtigung der unterschiedlichen Wirkspektren beider CRP-Isoformen sollen pCRP und mCRP nun auch bei depressiven Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen untersucht und quantitativ gemessen werden. Überdies soll über potenzielle ätiopathogenetisch relevante **Zytokin-(m)CRP-Interaktionsbeziehungen** diskutiert werden – insbesondere da diese vor dem Hintergrund eines immunologischen Depressionsverständnisses von entscheidender Bedeutung sein könnten. Diese Studie soll zudem **der Validierung dieser Parameter als mögliche Biomarker für Depressionen** dienen, mit deren Hilfe eine Verbesserung in der Früherkennung einer Depression, im Verlaufsmonitoring und der Evaluierung therapeutischer Maßnahmen ermöglicht werden könnten.

1.2 Allgemeine Einführung in das Krankheitsbild der Depression

1.2.1 Historisches

Depressionen sind so alt wie die Menschheit selbst. Die Beschreibung des Zustandes der Depression (von lateinisch deprimere: niederdrücken) lässt sich bis in die Antike zurückverfolgen. Bereits 400 v. Chr. widersprach Hippokrates mit seinem Verständnis der Melancholie als

„**Schwarzgalligkeit**“ der damals gemeinhin geltenden Auffassung, die „Geisteskrankheit“ der Depression wäre Ausdruck übernatürlicher, gar dämonischer Kräfte [1]. Auch im Mittelalter standen vielmehr religiöse Vorstellungen der Melancholie als „**Mönchskrankheit**“ im Vordergrund, welche als „**acedia**“ (Geistige Trägheit) und „**tristitia**“ (Traurigkeit) in der christlichen Ethik sogar zu den Sieben Todsünden zählten. Erst in der Neuzeit wurden wieder vermehrt psychologische und medizinische Erklärungsmodelle aufgenommen [2]. So führte 1844 Carl Friedrich Flemming erstmals den Begriff „**Dysthymia**“ als Störung des Gemüts ein [3]. Auch der Begriff „**Zyklothymie**“ wurde 1880 vom deutschen Psychiater Karl Ludwig Kahlbaum geprägt, der damit die These aufstellte, dass es sich bei manischen und depressiven Episoden um Phasen der gleichen Krankheit handelt [4]. Der Beginn des 20. Jahrhunderts wurde geprägt von der **Kraepelin'schen Dichotomie**, die innerhalb der **affektiven Störungen** zwischen „manisch-depressivem Irresein“ und der „Dementia Praecox“ unterscheidet [5]. Eugen Bleuler prägte den Begriff „Schizophrenie“, mit dem er die Diagnose „Dementia praecox“ von Emil Kraepelin ersetzte [6]. Weiterhin maßgeblich beteiligt am Beginn einer richtungsweisenden methodisch reflektierten psychopathologischen Forschung war Karl Jaspers, der mit den **Freud'schen Vorurteilen**, die depressive Störung wäre Folge eines nicht aufgearbeiteten internalen Schuldgefühls, aufräumte und für einen „indirekten“ Zugang zur Erkennung der Depression als „**tiefe Traurigkeit**“ und als „**Hemmung allen seelischen Geschehens**“ plädiert [7]. Angst, Perris und Winokur nahmen im Jahre 1966 die Einteilung der manisch-depressiven Psychosen in **bi- und unipolare Depressionen** vor, die auch im heutigen klinischen Alltag nach wie vor breite Anwendung findet [8]. Neuere nosologische Klassifikationssysteme werden im Folgenden vorgestellt.

1.2.2 Definition und Klassifikation

Unter depressiven Störungen versteht man im Allgemeinen eine **psychopathologisch zu erfassende krankhafte Veränderung der Gefühle, der Stimmung und des psychomotorischen Antriebs, die häufig auch von somatischen bzw. vegetativen Befindungsstörungen begleitet werden kann** [9]. Nach traditioneller Terminologie wurde die Depression noch vor wenigen Jahren nach ursächlichen Aspekten in somatoforme, endogene und psychogene Depressionen unterteilt. Nachdem allerdings von multifaktoriellen nosologischen Zusammenhängen bezüglich der Ätiopathogenese der Depression ausgegangen werden muss, greift man in jüngerer Zeit zunehmend auf **operationalisierte Diagnose- und Klassifikationssysteme** zurück, welche auf

die rein deskriptive Einteilung depressiver Krankheitsbilder hinsichtlich Schweregrad und Verlauf fokussieren [9]. Richtungsweisend sind heute das von der Amerikanischen Psychiatrischen Vereinigung entwickelte „Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders“ (DSM-V) [10] sowie die „International Classification of Diseases“ ICD-10 der WHO [11]. Die ICD-10-Klassifizierung von affektiven Erkrankungen ist weiter unterteilt in bipolare affektive Störungen, depressive Episoden, rezidivierende depressive Störungen, anhaltende affektive Störungen, andere affektive Störungen sowie nicht näher bezeichnete affektive Störungen.

1.2.3 Symptomatik und Diagnose

Das klinische Bild einer depressiven Störung ist vielfältig, lässt sich aber grob unterschiedlichen charakteristischen Symptomebenen zuordnen. Betroffen ist die Ebene des **Affekts** (Stimmung, Gefühle), der **Psychomotorik** (Antrieb, Motorik), des **Denkens** (Denkabläufe, Kognition, Motivation) und der **Selbstwahrnehmung** (Krankheitsgefühl, Körpererleben), zusätzlich können **körperliche Beschwerden** und **vegetative Symptome** sowie **soziale und interaktive Störungen** (Verhaltensabweichungen) auftreten [12]. Nach ICD-10 lässt sich die typische Symptomatik in sogenannte **Hauptsymptome** (gedrückte depressive Stimmung, Interessenverlust/Freudlosigkeit, Antriebsmangel/erhöhte Ermüdbarkeit) und **Zusatzsymptome** (verminderte Konzentration und Aufmerksamkeit, vermindertes Selbstwertgefühl und Selbstvertrauen, Gefühle von Schuld und Wertlosigkeit, negative und pessimistische Zukunftsperspektiven, Suizidgedanken/-handlungen, Schlafstörungen, verminderter Appetit) einteilen. Zur Diagnosestellung einer „depressiven Episode“ müssen über einen Zeitraum von mindestens zwei Wochen mindestens zwei der Hauptsymptome und zwei Zusatzsymptome vorhanden sein [11].

1.2.4 Epidemiologie

Depressive Syndrome zählen zu den **häufigsten psychischen Störungen weltweit**. Menschen aller sozialer Schichten, Nationalitäten und Kulturen sind davon betroffen. Laut der „Global Burden of Disease Study 2010“ der WHO (**GBD 2010**) ist sie **Hauptursache für krankheitsbedingte Behinderung** und Erwerbsunfähigkeit weltweit und stellt somit eine enorme Belastung in individueller, gesellschaftlicher und volkswirtschaftlicher Sicht dar [13, 14, 15]. Die von depressiven Patienten empfundene Lebensqualität ist verglichen mit derer

anderer chronischer Erkrankungen am gravierendsten einschränkt [16]. Epidemiologischen Studien zufolge wird die Depression neben Herz-Kreislauf-Erkrankungen in Zukunft die am häufigsten gestellte Diagnose sein [17]. Weltweit erleiden 16 - 20% der Menschen zumindest einmal im Verlauf ihres Lebens eine klinisch relevante depressive Störung. Frauen sind im Durchschnitt doppelt so häufig betroffen wie Männer, wobei Männer ihre Krankheit möglicherweise häufiger verschleiern bzw. zu anderen Symptomen neigen als Frauen und deswegen seltener als depressiv erkannt werden. Die Dunkelziffer ist insofern als weitaus höher anzusetzen als bislang angenommen [18].

Zur Abschätzung der **Krankheitslast und des Versorgungsbedarfs durch Depression in Deutschland** stellt die „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ (DEGS1) aktuelle repräsentative Daten zur Verbreitung von Depression in der Allgemeinbevölkerung im Alter von 18 bis 79 Jahren zur Verfügung [19]. Bei Erwachsenen besteht bei 8,1% (Frauen 10,2%, Männer 6,1%) eine depressive Symptomatik, die Prävalenz ist bei beiden Geschlechtern bei 18- bis 29-Jährigen am höchsten. Die Lebenszeitprävalenz einer diagnostizierten Depression beträgt 11,6% (Frauen 15,4%, Männer 7,8%) und ist am höchsten bei 60- bis 69-Jährigen. Die 12-Monatsprävalenz liegt bei 6% (Frauen 8,1%, Männer 3,8%) und ist am höchsten bei 50- bis 59-Jährigen. Außerdem bestätigen die Ergebnisse der DEGS1-Studie den bekannten Zusammenhang von Depression mit Alter, Geschlecht und sozioökonomischem Status [20].

Besonders besorgniserregende und gefürchtete Folge einer Depression ist der **Suizid**. Man geht davon aus, dass insgesamt 40 - 70% aller Selbstmorde in Deutschland auf eine Depression zurückzuführen sind, wobei die Dunkelziffer noch erheblich höher liegen könnte, da sich in der Todesursachenstatistik hinter Verkehrsunfällen, Drogentoten oder unklaren Todesursachen nicht erkannte Selbstmordversuche verbergen könnten [21]. Offizielle Daten zu Suizidversuchen gibt es nicht – doch ganz unabhängig vom erhöhten Selbstmordrisiko kann eine Depression den Verlauf vieler Erkrankungen (z. B. kardiovaskulärer Erkrankungen) negativ beeinflussen [21]. Auch in der GBD-Studie 2010 wird der Depression ein wesentlicher Beitrag am **Anteil der globalen Krankheitslast durch Suizid und ischämischen Herzerkrankungen** zugeschrieben [22]. Insbesondere der Bezug zu diesen Komorbiditäten sowie weitere pathophysiologische Zusammenhänge der Depression sollen im Folgenden näher beleuchtet werden.

1.2.5 Hypothesen zur Ätiopathogenese

Bis heute sind die Ursachen der Depression nicht umfassend geklärt. Ausgehend von einer multifaktoriellen Ätiopathogenese bezieht man sich auf das ursprünglich für die Schizophrenie entwickelte integrative Vulnerabilitäts-Stress-Coping-Modell, welches das Verständnis vertritt, dass jedes Individuum durch das Zusammenspiel vielfältiger pathogener Faktoren mit einer gewissen Disposition bzw. Vulnerabilität bezüglich einer Krankheit ausgestattet ist, deren Ausbruch jedoch erst im Zusammenhang mit dem Auftreten biologischer und/oder psychosozialer Auslösefaktoren bedingt wird [23].

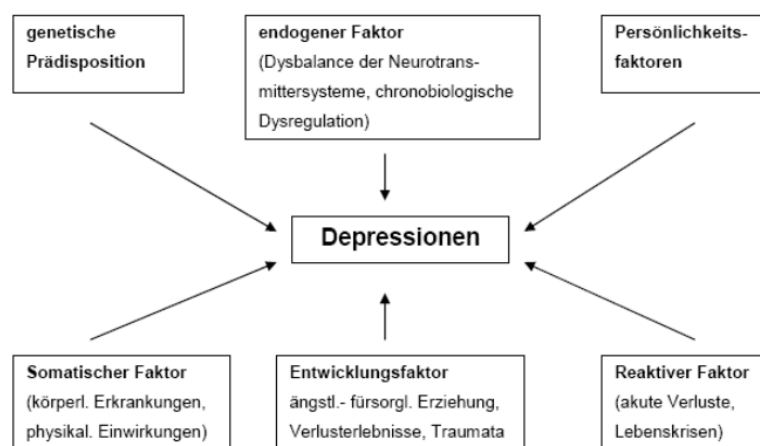


Abbildung 1: Modellvorstellung der Ätiopathogenese von Depressionen (modifiziert nach Möller et al. [24])

1.2.5.1 Genetische Prädisposition

Befunde aus zahlreichen Zwillings-, Adoptions- und Familienstudien belegen zweifelsohne genetische Einflüsse auf die Entstehung depressiver Erkrankungen, wobei man bezüglich des Erbganges von einer Polygenie ausgeht. Dementsprechend werden heute keine kausalen sondern lediglich potentielle **Dispositionsgene** gesucht, die eine gewisse Vulnerabilität für die Depression begründen. Allerdings wird ein außerordentlich **starker Einfluss umweltbedingter Faktoren** hinsichtlich umwelt-genetischer Kovarianzen vermutet [25]. Darüber hinaus gilt: Je früher sich die Erkrankung erstmals manifestiert, desto stärker ist die familiärgenetische Belastung. Außerdem wird die Erkrankung verstärkt von mütterlicher Seite übertragen, bezüglich der Stärke des genetischen Einflusses gibt es jedoch keine Geschlechtsunterschiede zwischen Frauen und Männern. Für Erstgradverwandte unipolar Depressiver ist die Erkrankungswahrscheinlichkeit gegenüber der Allgemeinbevölkerung um das 1,5- bis 3-fache erhöht [26].

In Assoziationsstudien wurde überwiegend die Prävalenz gewisser Genvarianten untersucht, die primär für die Codierung von Komponenten ätiopathogenetisch relevanter und medikamentös beeinflussbarer Neurotransmittersysteme zuständig sind. Untersucht wurden beispielsweise Monoaminoxidase-A-, Catechol-O-Methyltransferase- sowie Serotonintransportergene. Bislang konnten insbesondere bezüglich des **Serotonintransportergens** konsistente Ergebnisse verzeichnet werden, welches einen Längenpolymorphismus in der Promotorregion aufweist, wobei die kurze Promotorvariante mit einer reduzierten Funktionalität des Serotoninsystems assoziiert ist [27].

1.2.5.2 Neuroendokrinologische Dysbalancen

Schon seit mehreren Jahrzehnten bestehen Hypothesen, die eine starke Assoziation zwischen depressiven Erkrankungen und pathologischen Veränderungen neuroendokriner Regelkreise postulieren, allen voran das **Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-System (HPA-System)**. So wird bei einem Großteil depressiver Patienten eine gesteigerte Aktivität der HPA-Achse beschrieben [28], welcher häufig psychosoziale oder physische/organische Stressoren voraus gehen [29]. Dies äußert sich in einer überschießenden hypothalamischen Produktion des Cortikotropin-Releasing-Hormon (CRH) und einem darauf folgenden Hyperkortisolismus [30]. Als ursächlich diskutiert werden Dysfunktionen in den zentralen Glukokortikoidrezeptoren und somit gestörter Feedbackmechanismen. Messbar sind diese pathologischen Auffälligkeiten in verschiedenen Funktionstests, wie dem CRH-, ACTH- bzw. dem Dexamethason-Hemmtest [23, 31, 32, 33].

1.2.5.3 Störungen in Neurotransmittersystemen

Die wohl gängigste Theorie bezüglich ätiopathogenetischer Mechanismen der Depression stellt die nun seit bereits fünf Jahrzehnten bestehende **Monoaminmangelhypothese** dar [34]. Sie erwuchs aus den bereits in den 60er Jahren von Schildkraut [35] und Coppen [36, 37] formulierten **Katecholamin- bzw. Serotoninmangelhypothesen**, die auf der Beobachtung basieren, dass durch gewisse Substanzen – wie beispielsweise durch das Antihypertensivum Reserpin – die den Gehalt an monoaminergen Neurotransmittern im synaptischen Spalt reduzieren, depressive Symptome induziert werden. Ihre größte Rechtfertigung erfährt die Monoaminmangelhypothese aber insbesondere durch die pharmakologische und breite

klinische Wirksamkeit der seit Jahrzehnten gebräuchlichen Antidepressiva, die zumeist die Wiederaufnahme jener monoaminergen Stoffe aus dem synaptischen Spalt bzw. deren Abbau hemmen – und somit deren dortige Anreicherung bewirken [38].

Nichtsdestotrotz konnte bis heute nicht abschließend geklärt werden, wieso nach Gabe eines Antidepressivums eine **klinische Besserung erst nach 2-4 Wochen** eintritt, obwohl die durch Medikation erwartete Monoaminanreicherung im synaptischen Spalt bereits nach 1-2 Tagen greift bzw. wieso andere Stoffe, wie Kokain oder Amphetamine, die ebenfalls verstärkend auf die noradrenerge sowie serotonerge Transmission wirken, keine langfristig antidepressiven Effekte zeitigen [39, 40]. Umgekehrt werden diese wiederum von Tianeptin bewirkt, was allerdings gerade gegensätzlich wirkt, nämlich die Wiederaufnahme relevanter Monoamine steigert [41]. Auch die **regelmäßige Therapieversagerrate von ca. 30%** bei allen Antidepressiva lässt darauf schließen, dass es alleinig mit der Monoaminmangelhypothese nicht getan ist, um den Pathomechanismus der Depression zu klären [39].

Deshalb werden in jüngerer Zeit verstärkt andere, möglicherweise relevante Neurotransmittersysteme in Betracht gezogen, wobei insbesondere das **Glutamatsystem** im Fokus des Interesses steht, dessen gesteigerte Aktivität eine erhebliche Rolle in der Biologie der Depression zu spielen scheint [23, 38]. Die immunologische Hypothese der Depression greift diese Überlegungen mit auf.

1.2.5.4 Immunologische Hypothese der Depression

Die Immunhypothese geht davon aus, dass depressive Symptome durch eine Aktivierung des Immunsystems ausgelöst werden können – sei diese nun durch psychosoziale oder organische Stressoren bedingt. Damit einher geht eine **gesteigerte Produktion proinflammatorischer Zytokine**, die regulativen Einfluss auf den **Tryptophanstoffwechsel** ausüben. Zu erwähnen sei hier vor allem das für den Kynureninpathway (KP) relevante Schrittmacherenzym **IDO**, durch dessen Enzyminduktion ein **verstärkter Tryptophanabbau in Richtung KP** in Gang gesetzt wird, wobei es auch innerhalb dessen zu einer **verstärkten Produktion neuroaktiver NMDA-Rezeptor-agonistischer Stoffwechselprodukte** kommt. Somit erfährt einerseits das Glutamatsystem eine Hyperaktivierung, andererseits wird vermehrt Tryptophan verbraucht, das

nun nicht mehr für die Biosynthese von Serotonin zur Verfügung steht - eine Konstellation, die depressiogene Wirkung zeitigt [38, 39, 42, 43, 44, 45, 46].

Inwiefern die monomere Isoform des CRP (**mCRP**) nun im Vergleich zu seiner pentameren nativen Isoform (**pCRP**) eine kausal pathogene Rolle im Entstehungsprozess einer Depression spielen könnte, soll im Rahmen dieser Arbeit vor dem Hintergrund der inflammatorischen Hypothese untersucht werden (siehe hierzu Kapitel 1.3).

1.2.5.5 Neurotrophin- und Neurodegenerative Hypothese der Depression

Die Neurotrophin-Hypothese geht davon aus, dass eine Schädigung vor allem hippocampaler Neurone durch einen (glukokortikoid-induzierten) **Mangel an neurotrophen Faktoren**, insbesondere dem „Brain-derived Neurotrophic Factor“ (BDNF) hervorgerufen wird, welcher allerdings durch antidepressive Medikation wieder aufgehoben werden kann [39, 47, 48, 49]. Bei längerer unbehandelter Depression kommt es indes zur größtenteils irreversiblen Hippokampusatrophie [50]. Die neurodegenerative Hypothese postuliert depressiogene Effekte als Folge eines **Ungleichgewichts zwischen neuroprotektiv und neurodegenerativ wirksamen Abbauprodukten des Tryptophanstoffwechsels (TRYCATs)** – und damit einhergehender morphologischer Konsequenzen für in affektive Erkrankungen involvierte ZNS-Regionen [39].

1.2.6 Therapieansätze

Neben nicht-invasiven Verfahren, zu denen eine Bandbreite von **psychotherapeutischen Ansätzen** (beispielsweise Psychoanalyse, Familientherapien, kognitive Verhaltenstherapien, etc.) sowie der therapeutische Schlafentzug zählen, kommen invasive Maßnahmen wie die Elektrokrampftherapie (die vor allem bei therapieresistenten Depressionen eingesetzt wird) sowie der Einsatz eines umfangreichen Spektrums an antidepressiver **Medikation** zur Anwendung [51]:

Wurde bis in die 80er Jahre überwiegend auf trizyklische Antidepressiva (**TCA**) zurückgegriffen, die allerdings eine enorme Bandbreite an unerwünschten Nebenwirkungen aufweisen, wird heute der Großteil antidepressiver Medikation in der klinischen Praxis durch selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (**SSRI**), Noradrenalin-Reuptake-Inhibitoren

(**SNRI**) bzw. kombinierte Noradrenalin-Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (**NSRI**) gestellt [52]. Allen gemein ist die mehr oder weniger selektive Anreicherung der jeweiligen Monoamine im synaptischen Spalt und dadurch auch deren Wirkverlängerung. Nach wie vor sind aber auch Trizyklika im klinischen Gebrauch sowie Tetrazyklika und MAO-Inhibitoren, wobei letztere den Abbau jener Stoffe meist reversibel hemmen [53]. Die bei allen Antidepressiva zahlreich auftretenden unerwünschten Nebenwirkungen wirken sich negativ auf die Compliance der betroffenen Patienten aus [54]. Ebenso ist deren genaues Wirkprofil nach wie vor nicht erforscht – oben wurde bereits auf die lange Onset-Zeit und die hohe Non-Responderrate von ca. 30% verwiesen.

Durch die immunologische Hypothese der Depression wird in jüngerer Zeit das Augenmerk auf alternative medikamentöse Ansätze gerichtet. Diskutiert wird hierbei verstärkt das mögliche therapeutische Potenzial von **COX-2-Hemmern** [38], bei welchen neben entzündungshemmenden Wirkungen auch noch neuroprotektive Funktionen vermutet werden. Überdies liegt das **immunmodulatorische Potenzial von Antidepressiva** im Fokus heutiger Forschungsbemühungen. Sollte sich darüber hinaus eine kausal-pathogene Wirkung des durch pCRP-Dissoziation entstandenen konformationsveränderten mCRPs bezüglich der Depressionsgenese herausstellen, muss über potentielle „**pCRP-Dissoziationshemmer**“ nachgedacht werden (z. B. enzymatische Phospholipase-A2-Blocker) [55].

1.3 Immunologische Hypothese der Depression – ein integratives Konzept

1.3.1 Grundlagen der Immunologie

Im menschlichen Immunsystem lassen sich ein unspezifisches, angeborenes und ein spezifisches, erworbenes Abwehrsystem differenzieren. Beide sind eng miteinander verwoben und lassen sich jeweils in eine zelluläre und eine humorale Komponente unterteilen.

Die **unspezifische zelluläre Abwehr** setzt sich zusammen aus phagozytierenden Leukozyten, dem Monozyten-Makrophagen-System sowie den Natürlichen Killerzellen, die dazu befähigt sind, fremde oder virus-infizierte Zellen ohne vorherige Immunisierung zu töten.

Die **unspezifische humorale Komponente** wird vor allem durch Akute-Phase-Proteine, das Komplementsystem und Zytokine vertreten. Gemeinsam mit u. a. Caeruloplasmin, Ferritin,

Haptoglobin und Fibrinogen zählt das C-reaktive Protein (CRP) zu den Akute-Phase-Proteinen, deren stärkster Stimulus bakterielle Infektionen sind. **CRP** wird verstärkt durch IL-6 exprimiert und kann per se wiederum das Komplementsystem aktivieren, dessen Hauptaufgabe in der Opsonierung und Abtötung von Krankheitserregern und Fremdzellen besteht [56].

Die **spezifische Abwehr** indes reagiert auf eingedrungene Krankheitserreger nach Immunisierung gezielt mit der Bildung von Abwehrkörpern, die entweder zellständig oder im Plasma gelöst sind. Letztere werden von B-Lymphozyten gebildet, nachdem diese sich durch Aktivierung zu Plasmazellen proliferieren. Die spezifische zelluläre Komponente wird größtenteils über T-Zellen vermittelt, die erst dann in der Lage sind, ihr spezifisches Antigen zu erkennen, wenn es ihnen vermittelt eines sogenannten Major-Histocompatibility-Complex-Moleküls (MHC-Molekül) präsentiert wird. Es gibt zwei MHC-Formen – die MHC-Klasse-I-Moleküle, die sich auf der Membran aller kernhaltigen Zellen befinden und wesentlich an der Bekämpfung virusinfizierter Zellen beteiligt sind, sowie die MHC-Klasse-II-Moleküle, die in der Membran antigenpräsentierender mononukleärer Zellen und B-Lymphozyten enthalten sind [56].

Definieren lassen sich die Zellen des Immunsystems u. a. durch ihre **Oberflächenmarkermoleküle**. So kennzeichnet der CD19-Marker B-Lymphozyten, während der CD3-Marker die Gesamtzahl der T-Lymphozyten charakterisiert. T-Zellen lassen sich wiederum einteilen in Subpopulationen wie die zytotoxischen CD8-positiven T-Lymphozyten, die überwiegend MHC-I-Moleküle erkennen, und die CD4-positiven T-Helferzellen, die auf MHC-Klasse-II-Marker ansprechen.

Eine weitere funktionelle Differenzierung der zellulären Abwehr stellt die **TH1-TH2-Aufteilung** dar, die überwiegend durch das Muster der Zytokine, die die jeweiligen Zellen sezernieren, definiert ist.

Zytokine sind lösliche Peptide, die als chemische Mediatoren eine immense Rolle bei der Regulation zellulärer und humoraler Abwehrreaktionen einnehmen und bereits in geringfügigen Konzentrationen biologisch wirksam werden. Zu ihnen zählen Interferone, Interleukine, Tumornekrosefaktoren, Koloniestimulierende Faktoren und Chemokine.

TH1-Zellen schütten typischerweise Zytokine wie $\text{TNF}\alpha$, $\text{IFN}\gamma$ und IL-2 aus, durch die eine Aktivierung des Monozyten-Makrophagen-Systems erfolgt. Makrophagen fördern wiederum ihrerseits durch eigene Zytokinsekretion (z. B. IL-12) die TH1-Antwort. Indes werden T-Zellen, die primär IL-4-, IL-5-, IL-6-, IL-10- und IL-13-Zytokine ausschütten als **TH2-Zellen** bezeichnet, die eher für die humorale Immunantwort von Relevanz sind, da sie eng mit den B-Lymphozyten interagieren.

Zu betonen ist, dass es sich hier um eine sehr vereinfachte funktionelle Darstellung handelt, da zahlreiche Immunzellen sowohl Zytokine der TH1- als auch der TH2-Achse produzieren und sich enorme wechselseitig verstärkende und hemmende Interaktionen zwischen beiden Systemen ergeben. Grob kann festgehalten werden, dass durch die TH1-Komponente mehr Zytokine mit proinflammatorischen Eigenschaften produziert werden, wohingegen bei der TH2-Komponente die Ausschüttung antiinflammatorisch wirkender Zytokine dominiert. Unumstritten für eine weder überschießende noch zu schwache Funktionalität des menschlichen Immunsystems ist jedoch die Notwendigkeit eines **TH1-TH2-Gleichgewichtes** bzw. ein funktionell ausgeglichenes Verhältnis von pro- und antiinflammatorisch wirkenden Zytokinen [38]. Im ZNS wird die Immunantwort durch Mikrogliazellen und Astrozyten vermittelt, wobei Mikrogliazellen überwiegend proinflammatorische TH1-Zytokine produzieren, wohingegen bei den Astrozyten die Produktion antiinflammatorisch wirkender TH2-Zytokine dominiert. Auch hier ist ein funktionelles Astrozyten-Mikroglia-Gleichgewicht unabdingbar für eine adäquate Immunreaktion [57].

1.3.2 Zytokine und Depression

1.3.2.1 Zytokine und Depression: ein deskriptiver Überblick

Zahlreiche klinische und experimentelle Studien weisen auf einen Zusammenhang zwischen erhöhten Zytokinspiegeln und depressiven Störungen hin. Einige relevante Konzepte und Forschungsergebnisse sollen diesbezüglich einleitend vorgestellt werden.

- **Depression und „Sickness Behaviour“**

Die während einer Entzündung oder Infektion **peripher sezernierten Zytokine gelangen** via aktiven Transport oder durch Diffusion durch die gestörte Blut-Hirnschranke,

die zirkumventrikulären Organe und den Plexus Choroideus sowie retrograd via afferente Neurone **ins ZNS** – wobei Amygdala, Hippokampus und andere für affektive Erkrankungen bedeutsame ZNS-Bereiche deren Zielregionen darstellen [58]. Überdies können sie aber **auch zentral von Mikrogliazellen und Astrozyten gebildet und sezerniert** werden. Im ZNS induzieren proinflammatorische Zytokine sowohl auf molekularbiologischer als auch auf Verhaltensebene ähnliche Effekte wie sie auch bei depressiv Erkrankten anzutreffen sind. Ein Komplex an unspezifischen Reaktionen des menschlichen Organismus auf Entzündung und Infektion wird durch das Modell der „Sickness Behaviour“ beschrieben, das sich durch **Schwäche, Lustlosigkeit, Unwohlsein, Schlafstörungen, Lethargie, Konzentrationsschwierigkeiten, abnehmendem Interesse an der Umwelt und verringerter Nahrungsaufnahme** äußert – alles Symptome, die auch bei der Depression auftauchen [38, 43].

Reichenberg und Mitarbeiter konnten bei gesunden Probanden durch endotoxin-induzierte Steigerung proinflammatorischer Zytokine neben Fieber auch depressiogene Effekte und Angst hervorrufen, deren Stärke mit der Höhe der Zytokinspiegel positiv korrelierten [59, 60].

- **Depression als Nebenwirkung der Zytokintherapie**

Ein signifikant erhöhtes Risiko an depressiven Störungen zu erkranken, konnte klinisch bei Patienten beobachtet werden, die aufgrund viraler oder maligner Grunderkrankungen mit Zytokinen behandelt wurden [61]. IFN α kommt bei der Therapie von Hepatitis C und dem Malignem Melanom zur Anwendung [62, 63, 64]. Ein Drittel aller mit IFN α -behandelten Patienten entwickelte im Verlauf der Zytokintherapie ein behandlungsbedürftiges depressives Syndrom, wobei dieses durch prophylaktische Vorbehandlung mit einem Antidepressivum weitestgehend verhindert werden konnte [38, 65, 66, 67]. Die Therapie der Multiplen Sklerose mit IFN β verzeichnet ebenfalls als häufige Nebenwirkung depressiogene Effekte [67].

- **Hyperaktivierung der TH1-Immunantwort bei Depression**

Bemerkenswert ist die in zahlreichen Untersuchungen weitgehend übereinstimmende Feststellung, dass depressive Erkrankungen mit relativ spezifischen dysregulativen Veränderungen verschiedener Immunkomponenten assoziiert sind, wobei insbesondere ein

Anstieg proinflammatorischer Zytokine bzw. eine Hyperaktivierung der TH1-Immunantwort bei Depression auffällt [68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79].

Müller und Kollegen stellen die **Post-Partum-Depression** bzw. -Verstimmung als anschauliches Modell dieses **TH1-TH2-Ungleichgewichts** dar [38]: Während in der Schwangerschaft die TH2-Immunantwort im mütterlichen Organismus überwiegt, da sich erst dadurch die notwendige Immuntoleranz gegen die Fremddantigene des Fetus entwickeln kann und dieser so vor dem Abort geschützt wird [80], entsteht postpartal eine Dominanz der TH1-Antwort, da in dieser empfindlichen Phase die Gewährleistung des Schutzes vor Infektionen im Vordergrund steht [81]. Diese äußerst zügige und häufig in TH1-Richtung überschießende Immunrebalancierung führt bei 20-75% aller Mütter zu den sogenannten „Heultagen“, während 10-15% sogar eine behandlungsbedürftige Post-Partum-Depression verzeichnen [82]. Von der Post-Partum-Depression betroffene Mütter wiesen überdies bezeichnenderweise verringerte Tryptophanspiegel auf [83] – ein bei Depression häufig anzutreffendes Phänomen, auf welches im folgenden Kapitel näher eingegangen werden soll.

1.3.2.2 Zytokine und die Rolle des Tryptophan-/Kynureninstoffwechsels

Die Verfügbarkeit der essentiellen Aminosäure Tryptophan stellt als Präkursor des Serotonins den limitierenden Faktor in dessen Biosynthese dar. Mehrfach wurden depressiogene Effekte einer diätischen **Tryptophandepletion** beobachtet [84, 85], wobei gesunde Probanden eine Verschlechterung der allgemeinen Stimmungslage erfahren [86] und insbesondere medikamentös behandelte depressive Patienten eine Aggravation der Depression verzeichnen [87].

Tryptophan ist nicht nur Vorläufer von Serotonin, sondern wird auch mit Hilfe des hepatischen Enzyms Tryptophan 2,3-Dioxygenase (**TDO**) [88] und des in Lunge, Plazenta, Blut und Gehirn vorkommenden Enzyms Indolamin-2,3-Dioxygenase (**IDO**) zu **Kynurenin (KYN)** verstoffwechselt [89]. Dieses wiederum wird entweder durch eine Kynurenin-Aminotransferase zu **Kynureninsäure (KYNA)** umgewandelt oder es kommt zur Bildung von **Quinolinsäure (QUIN)**, die entweder über den Zwischenschritt des 3-Hydroxykynurenins (**3-HK**) durch das Enzym Kynurenin-Monooxygenase (**KMO**) oder über **Anthranillinsäure (AA)** durch das Enzym Kynureninase gebildet wird [90, 91].

Während TDO verstärkt durch hohe Cortisonspiegel aktiviert wird [92], **unterliegen IDO, KMO und Kynureninase der Regulation von Zytokinen**. Sie werden durch **proinflammatorische** Zytokine wie $\text{TNF}\alpha$, $\text{INF}\gamma$, IL-1 und IL-2 induziert und aktiviert [93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101], wohingegen **antiinflammatorische Zytokine wie IL-4 und IL-10 inhibitorische Effekte** auf deren Aktivität ausüben [102, 103]. Auch andere Entzündungsmediatoren wie Prostaglandin E2 (PGE2) führen zu gesteigerter IDO-Aktivität [99].

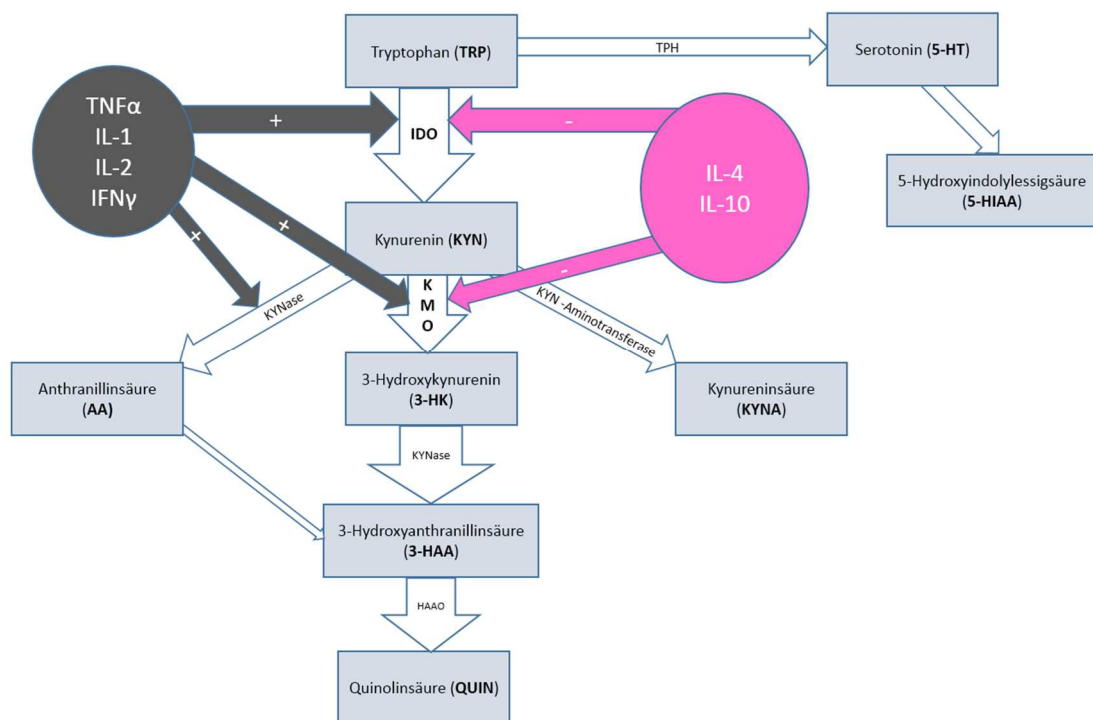


Abbildung 2: Zytokin-Serotonin-Interaktion durch IDO (modifiziert aus Myint [104])

Als Zwischenfazit bleibt festzuhalten: Eine **Dominanz proinflammatorischer Zytokine** führt via IDO-Aktivierung zu einem gesteigerten Tryptophankatabolismus in Richtung Kynureninpathway (**KP**) – wobei innerhalb dessen durch ebenfalls zytokinvermittelte Induktion weiterer Enzyme (z. B. KMO) die Produktion von 3-HK und QUIN zuungunsten der KYNA-Achse dominiert. Die dabei entstandenen Zwischen- und Endprodukte **aktivieren das glutamaterge System und haben neurodegenerative Auswirkungen** [38, 39, 42, 43, 44, 45, 46]. Es kommt zu **IDO-vermittelter Tryptophandepletion mit konsekutiver Serotonin-verarmung** – allesamt Faktoren, die in ätiopathogenetischen Überlegungen der Depression Anklang finden und zu der Schlussfolgerung verleiten, dass die Depression in nicht unerheblichem Maße als inflammatorisches Geschehen zu verstehen ist.

1.3.2.3 Noch einmal: Ätiopathogenetische Gesichtspunkte der Depression unter immunologischem Fokus

1.3.2.3.1 Störungen in Neurotransmittersystemen: Neurotransmitter-Zytokin-Interaktion

Bereits in den 60ern berichteten Schildkraut und Coppen, die eigentlichen Begründer der Monoaminmangelhypothese, über die Induktion depressiver Symptomatiken durch das Antihypertensivum Reserpin, das sowohl Serotonin-, Noradrenalin- als auch Dopaminspeicher entleert [35, 36]. Neuerdings wird auch das glutamanerge System vermehrt in den Fokus des Interesses gestellt [38].

- **Serotonin**

Das bislang am umfangreichsten untersuchte Monoamin bezüglich depressiver Erkrankungen stellt zweifelsohne Serotonin dar. Wie bereits erwähnt kann durch **diätische Depletion von Tryptophan**, dem Präkursor von Serotonin, nachgewiesenermaßen bei remittierten Patienten vorübergehende depressive Symptomatik induziert werden [105]. Demgegenüber fördert die medikamentöse Hemmung des hepatischen Tryptophanabbaus antidepressive Effekte [106]. Bei depressiven Patienten wird über eine im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen erniedrigte Liquorkonzentration von 5-Hydroxyindolylelessigsäure (**5-HIAA**), dem Hauptmetaboliten des Serotonins, berichtet [107]. Außerdem scheinen derartig erniedrigte Liquor-Spiegel mit erhöhtem autoaggressiven Verhalten sowie suizidalen Verhaltenstendenzen vergesellschaftet zu sein [108]. Das stärkste Argument für die Beteiligung des serotonergen Systems bei der Pathogenese der Depression stellt die breite **pharmakologische Wirksamkeit von Antidepressiva mit Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmung** dar [109]. Die verminderte Verfügbarkeit von Tryptophan als Vorläufersubstanz des Serotonins spielt somit eine Schlüsselrolle im Depressionsgeschehen – einen möglichen pathogenetischen Mechanismus liefert die Immunhypothese, die die Rolle von Zytokinen in die Überlegung miteinbezieht:

Serotonin-Zytokin-Interaktion durch IDO

Das fast ubiquitär vorkommende Enzym **IDO** nimmt im quantitativ sehr bedeutsamen Kynureninstoffwechsel (KP) die Rolle des Schrittmacherenzym ein – vom Ausmaß seiner Expression bzw. Aktivierung ist es abhängig, ob Tryptophan zu Kynurenin verstoffwechselt wird oder ob es weiterhin zur Biosynthese von Serotonin zur Verfügung

steht. Überdies ist IDO selbst zum **Serotoninabbau** in der Lage [38]. IDO unterliegt der **Regulation von Zytokinen**, wobei proinflammatorische Zytokine dessen Expression und Aktivität fördern und somit zu gesteigertem **Tryptophanabbau** in Richtung KP führen. Darüber hinaus wird das Tryptophandefizit auf Verhaltensebene durch zytokininduzierten Appetitverlust mit verminderter Nahrungsaufnahme noch zusätzlich verstärkt [110].

- **Noradrenalin**

Noradrenalin zählt mit Adrenalin und Dopamin zu den Katecholaminen. Durch Gabe von α -Methyltyrosin, einem Hemmer des für die Katecholamin-Biosynthese maßgeblichen Enzyms Tyrosinhydroxylase, kann eine **Katecholamindepletion** herbeigeführt werden, die wiederum bei euthymen Patienten mit vorbekannter rezidivierender depressiver Störung zu einem vorübergehenden Auftreten depressiver Symptomatik führt [111, 112]. Noradrenalin wird wie Dopamin nach Ausschüttung in den synaptischen Spalt zum überwiegenden Teil präsynaptisch wieder aufgenommen und in Vesikeln gespeichert, teilweise aber auch durch die Enzyme Catechol-O-Methyltransferase (COMT) oder die Monoaminoxidase (MAO) enzymatisch inaktiviert [53]. Erniedrigte Konzentrationen des Noradrenalin-Hauptmetaboliten MoPEG im Urin, Plasma und Liquor depressiver Patienten [113] sowie **die breite klinische Wirksamkeit selektiver Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer** (z. B. Reboxetin) oder **MAO-Inhibitoren** sind nur exemplarische Hinweise auf die Beteiligung des noradrenergen Systems in der Biologie der Depression [23]. Eine stressinduzierte vermehrte Produktion von Zytokinen bewirkt eine gesteigerte Biosynthese des Enzyms COX-2, welches wiederum zur Prostaglandinsynthese fähig ist. Insbesondere **Prostaglandin E2 (PGE2)** reduziert die Freisetzung von Noradenalin¹ [39, 114].

¹ Zu bedenken gilt darüber hinaus, die diversen Neurotransmittersysteme sind nicht isoliert voneinander zu betrachten. Ebenso wenig kann von isolierten Monoaminmangelzuständen ohne wechselseitige Interaktionspotenziale ausgegangen werden. Vielmehr sollte man von funktionalen Dysbalancen bzw. Defiziten in den verschiedenen Neurotransmittersystemen sprechen sowie die Funktionalität der jeweiligen prä- und postsynaptischen Rezeptoren in den Vordergrund stellen. Es konnte beobachtet werden, dass nach Zerstörung noradrenerger Neuronen eine nach Antidepressiva-Therapie zu erwartende Downregulation der zentralen serotonergen Rezeptoren ausbleibt und vice versa [53]. **Die verschiedenen Neurotransmittersysteme bedingen sich in ihrer Integrität also gegenseitig** und das auf sehr komplexem, noch weithin unerforschem Weg. Insofern bleiben funktionelle Dysbalancen in einem System nicht ohne Auswirkung auf das jeweils andere.

- **Glutamat**

Glutamat stellt den bedeutendsten erregenden Neurotransmitter im ZNS dar und wirkt u. a. über verschiedene NMDA-Rezeptoren. Bereits 1959 wurde von Crane und Mitarbeitern der antidepressive Effekt eines NMDA-Rezeptor-Modulators – D-Cycloserin – festgestellt, welches hochdosiert als NMDA-Rezeptor-Antagonist wirkt [115]. Ähnlich wirkten die NMDA-Antagonisten MK-801 [116] und Memantin [117] in Tiermodellen, beim Menschen konnten antidepressive Effekte von Amantadin [118] und Ketamin [119] verzeichnet werden [38]. Letzteres konnte laut einer Studie von Zarate und Mitarbeitern sogar nach Einmalgabe anhaltende antidepressive Effekte bei therapieresistenter Depression zeitigen [120]. Das Antikonvulsivum Lamotrigin, welches die Glutamatfreisetzung hemmt, wird derzeit erfolgreich bei bipolaren Störungen eingesetzt [121]. Eine gesteigerte Aktivität des glutamatergen Systems scheint also eine erhebliche Rolle in der Biologie depressiver Störungen zu spielen.

Glutamat-Zytokin-Interaktion durch IDO

Eine **Steigerung der glutamatergen Transmission** ist insbesondere durch zytokinvermittelte Aktivierung von IDO, KMO und Kynureninase induzierbar. Sowohl KMO als auch das Enzym Kynureninase werden wie IDO durch proinflammatorische Zytokine aktiviert, so dass es während eines inflammatorischen Geschehens zu deren **verstärkter Expression** und somit zu einem **Shift** nicht nur im Tryptophanstoffwechsel in Richtung KP kommt, sondern auch noch innerhalb dessen **in Richtung QUIN auf Kosten der Produktion von KYNA**. Folge ist eine Überaktivierung des glutamatergen Systems, da die in verhältnismäßig geringfügigeren Mengen produzierte Kynureninsäure NMDA-Rezeptor-antagonistisch wirkt [122], die vermehrt gebildete Quinolinsäure hingegen fungiert als NMDA-Rezeptor-Agonist und verursacht exzitotoxische neurodegenerative Veränderungen [96, 123, 124]. Entsprechend dieser Überlegungen konnte im Tiermodell gezeigt werden, dass ein Anstieg von QUIN und deren Vorläufer 3-HK mit einem erhöhten Ausmaß von Angst assoziiert ist [125]. Auch beim Menschen konnten depressionsähnliche Symptome bei erhöhten QUIN-Spiegeln beobachtet werden [38], darunter verlängerte Reaktionszeiten [126] und kognitive Defizite [127]. **Im Gegensatz zu KYNA ist QUIN somit mit depressiven Symptomen assoziiert** [128].

1.3.2.3.2 Neuroendokrinologische Dysbalancen

Bereits in Kapitel 1.2.5.2 wurde auf die starke Assoziation zwischen depressiven Erkrankungen und pathologischen Veränderungen neuroendokriner Regelkreise hingewiesen. So werden bei einem Großteil depressiver Patienten eine **gesteigerte Aktivität der HPA-Achse** beschrieben, die sich in einer überschießenden hypothalamischen Produktion von **CRH** und einem darauf folgenden **Hyperkortisolismus** äußert - und welcher psychosoziale oder physische Stressoren voraus gehen [28, 29, 38, 44, 129, 130].

Stress als Ausdruck für Anspannung, Druck oder Belastung wurde bereits 1936 von Hans Selye als „unspezifische Reaktion des Körpers auf jegliche Anforderung“ bezeichnet und stellt einen prädisponierenden Risikofaktor für Depressionen dar, wobei diesbezüglich die Differenzierung zwischen kurzen, kontrollierbaren Stresszuständen auf der einen Seite und akuten intensiven, traumatischen oder chronischen Belastungen andererseits wichtig ist [131]. Während stressbelasteter Ereignisse wird eine Reihe von „**Coping-Mechanismen**“ in Gang gesetzt, die den betroffenen Organismus dazu befähigen, mit der jeweiligen Situation umzugehen. Über eine Stimulation der HPA-Achse kommt es zur **Sympathikusaktivierung** und gesteigerten Freisetzung von Liberinen wie CRF und TRH, die wiederum über gesteigerte Ausschüttung ihrer jeweiligen **Tropine** zu **erhöhten Spiegeln an Cortisol und Schilddrüsenhormonen sowie zu konsekutiver Katecholaminausschüttung** beitragen. Konsequenz ist eine allgemeine „Aktivierung“ und Erhöhung des Grundumsatzes. Psychischer oder physischer Stress führt darüber hinaus zu einer **gesteigerten Produktion proinflammatorischer Zytokine wie IL-1, IL-6 und TNF α** [132, 133, 134, 135], wodurch es zu IDO-induzierter Tryptophandepletion kommt, die durch einen in Stresssituationen **erhöhten Serotoninsatz** im ZNS weiterhin verstärkt wird, allerdings kurzfristig durch eine **Erhöhung der Serotoninrezeptordichte kompensierbar** ist [39]. Für IL-1 und IL-6 konnten überdies stimulatorische Effekte auf die HPA-Achse über hypothalamische Neurone zugeschrieben werden [136, 137, 138], was weiterhin zu erhöhten Cortisolspiegeln führt. **Cortisol** seinerseits wirkt auf der anderen Seite **über negative Rückkopplungsmechanismen hemmend auf die HPA-Achse**, bei höheren stressinduzierten Konzentrationen auch **stark inhibitorisch auf Entzündungsprozesse**. Die Produktion proinflammatorischer Zytokine kann somit in letzter Konsequenz **während kurzfristiger Stressphasen** zu einem **TH2-Übergewicht** und Down-Regulation des Immunsystems beitragen [131].

Bei **chronischen Stresszuständen** scheinen derartige **Kompensationsmechanismen zu versagen** – einerseits können langandauernde Tryptophanmangelzustände nicht mehr via Veränderungen in der Rezeptordichte aufgefangen werden – darüber hinaus verliert Cortisol seine entzündungshemmende und regulatorische Funktion auf die HPA-Achse. Chronisch erhöhte Cortisolspiegel führen zu **konsekutiver Down-Regulation von Glukokortikoid-rezeptoren** und damit zur **Cortisol-Desensibilisierung**. Da es dadurch auch weniger hemmend auf CRH zurückwirkt, steigt dessen Ausschüttung. CRH per se hat nicht nur stimulatorische Wirkung auf das sympathische Nervensystem, sondern beeinflusst auch direkt das serotonerge System, indem es durch Aktivierung des dorsalen Raphe-Kerns (in welchem sich hauptsächlich zentrale Serotoninneurone befinden) einen Anstieg überwiegend psychotrop wirkender 5-HT-2A-Rezeptor-vermittelter Effekte induziert, während es 5-HT-1A-Rezeptor-vermittelte (anxiolytische) Effekte abschwächt, wodurch wiederum angst- und depressionsfördernde Konstellationen geschaffen werden [139].

Darüber hinaus provoziert CRH über **Aktivierung des Monozyten-Makrophagen-Systems** weiterhin die **Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine** [140], welche vice versa wiederum stimulatorische Wirkung auf CRH und die HPA-Achse zeitigen [136]. Es kommt zu einem **entzündungsfördernden Teufelskreis**, so dass **langfristig eine TH1-Immundominanz** begünstigt wird. Der dadurch in Gang gesetzte zytokininduzierteIDO-vermittelte vermehrte Tryptophankatabolismus in Richtung KP mit konsekutiver Serotoninverarmung und der vorwiegenden Produktion NMDA-agonistisch und neurotoxisch wirkender QUIN tragen zur Entstehung einer depressiver Symptomatik bei.

Gefördert wird das depressiogene Geschehen zusätzlich durch den mit Stress und gestörten Feedbackmechanismen einhergehenden **chronischen Hypercortisolismus**, der im ZNS zu einem **Anstieg extrazellulären Glutamats** [141, 142] und damit verbundener weiterer Überstimulierung des NMDA-Rezeptors führt, welche wiederum durch ihre exzitotoxische Wirkung zu gesteigerter Mikroglia proliferation beiträgt. Darüber hinaus stimuliert die NMDA-Rezeptor-Aktivierung die Expression von COX-2 und PGE2, die per se dazu in der Lage sind, Mikroglia zu aktivieren. Durch diesen stressinduzierten Teufelskreis kommt es zu in letzter Konsequenz exzitotoxischer neuronaler Schädigung und Depression [143].

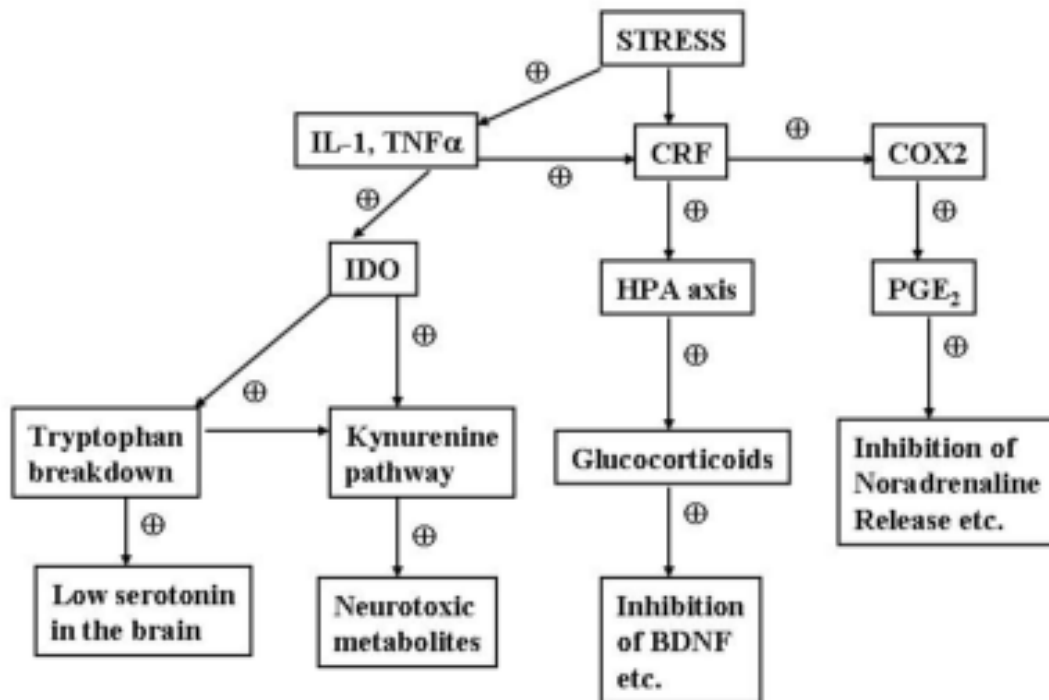


Abbildung 3: Stress und Depressionsgenese (aus Myint [39])

1.3.2.3.3 Neurodegenerative Hypothese der Depression

Die neurodegenerative Hypothese postuliert depressiogene Effekte als Folge eines **Ungleichgewichts zwischen neuroprotektiv und neurodegenerativ wirksamen Stoffwechselprodukten u. a. des Kynureninmetabolismus** [144] und damit einhergehender **morphologischer Konsequenzen** für in affektive Erkrankungen involvierte ZNS-Regionen [145, 146, 147]. Der zytokininduzierte IDO-vermittelt gesteigerte Tryptophankatabolismus in Richtung KP wurde bereits ausführlich in vorausgegangenen Kapiteln besprochen. Die weitere Verstoffwechselung von Kynurenin (KYN) bietet zwei alternative Wege, die in neuromorphologischer Hinsicht von entscheidender Relevanz sind, da sie völlig gegensätzliche Auswirkungen haben: Entweder entsteht die **neuroprotektiv wirkende KYNA** [148] oder Kynurenin wird über 3-HK zu QUIN umgewandelt. Dabei fördert 3-HK die neuronale Apoptose [149], **QUIN** fungiert als NMDA-Rezeptor-Agonist und verursacht so ebenfalls **exzitotoxische neurodegenerative Veränderungen**. Proinflammatorische Zytokine führen nicht nur zu gesteigerter IDO-Aktivierung und somit zu vermehrter Produktion von KYN,

sondern induzieren darüber hinaus auch die Enzyme KMO und Kynureninase, die auch innerhalb des Kynureninmetabolismus zu einem **Shift in Richtung Quinolin- anstatt Kynureninsäureproduktion** führen, wodurch die **depressiogene, neurodegenerative Komponente des Kynureninstoffwechsels die Überhand gewinnt**.

Im Einklang mit diesen Überlegungen stehen zahlreiche Untersuchungen, die eine **Abnahme der Gliazellichte** in ZNS-Regionen beschreiben, welche in affektive Erkrankungen involviert sind – genannt seien hier exemplarisch der präfrontale Kortex [150] und die Amygdala [151], insbesondere aber der Hippokampus [152, 153].

Bezüglich der Gliazellbeschaffenheit ist die Differenzierung zwischen Astrozyten und Mikrogliazellen von enormer Bedeutung. Während **aktivierte Mikrogliazellen per se TH1-Zytokine sezernieren** und darüber vermittelt die **Induktion des Enzyms IDO** veranlassen, wird deren Ausschüttung durch Astrozyten gehemmt [154]. Überdies sind **Astrozyten zur Ausschüttung antiinflammatorischer Zytokine** [155] sowie durch hochaffine Glutamattransporter zur **Glutamataufnahme** befähigt und verfügen über ein **quinolinsäureabbauendes Enzym** [156, 157, 158] – alles der Depression gegenwirkende Effekte. Hinsichtlich der Pathogenese der Depression erscheint ein funktionelles **Mikroglia-Astrozyten-Gleichgewicht** somit von entscheidender Bedeutung.

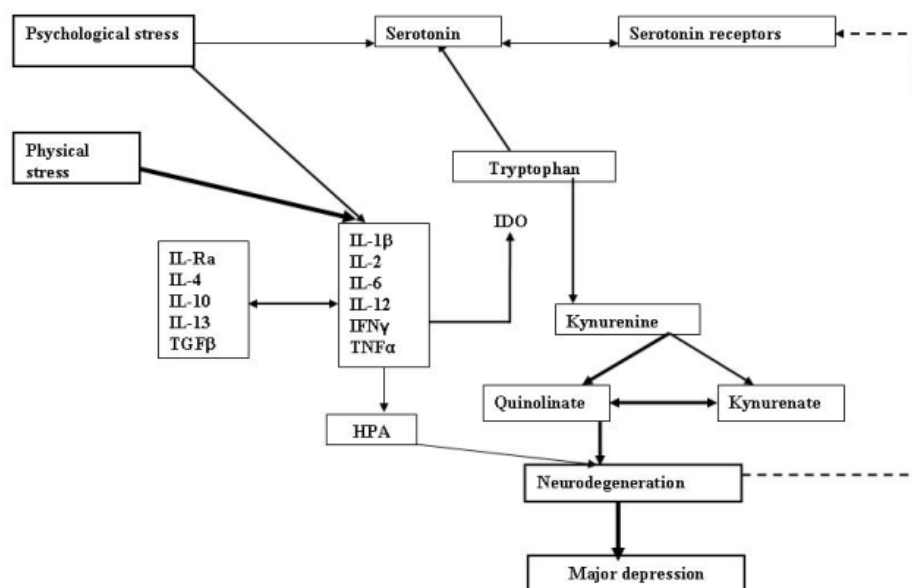


Abbildung 4: Neurodegenerative Hypothese der Depression (aus Myint [39])

1.3.3 CRP und Depression

1.3.3.1 CRP: Grundlagen

C-reaktives Protein (CRP) ist ein Plasmaprotein, das in der Leber synthetisiert wird und zu den Akute-Phase-Proteinen gehört. Es gehört zur Familie der Pentraxine und besteht aus fünf Monomeren, die sich scheibenförmig zu einem Pentamer zusammenlagern [159]. CRP bindet an **Phosphocholin**, welches sich als essenzieller Bestandteil der Zellmembran-Phospholipide an der Oberfläche von fremden und/oder zerstörten Zellen befindet [160, 161, 162]. In diesem gebundenen Zustand fungiert CRP als Opsonin, das u. a. das Komplementsystem aktiviert und von Makrophagen erkannt wird, wodurch wiederum die Phagozytose als unspezifische Immunantwort eingeleitet und weitere humorale und zelluläre Abwehrmechanismen in Gang gesetzt werden.

CRP gilt in der klinischen Medizin als früher unspezifischer Laborparameter für akute infektiöse und nicht-infektiöse Entzündungen, die somit insbesondere bezüglich ihres Schweregrades und Verlaufs beurteilbar sind. Werte bis zu 1 mg/dl gelten als physiologisch, CRP kann aber um ein Vielfaches erhöht sein, wobei hier bakterielle Infektionen und Verbrennungen zu den stärksten Anstiegen führen. Als Stimulatoren sind Zytokine bekannt, insbesondere IL-6, welches als frühes und wichtiges Zytokin innerhalb der Entzündungskaskade weitere Akute-Phase-Proteine aktiviert und als lymphozytenstimulierender Faktor fungiert [163]. Auch bei einigen Tumoren kann es zu erhöhten CRP-Werten kommen [56].

1.3.3.2 CRP und seine zwei Gesichter: eine „kardiovaskuläre Annäherung“

1.3.3.2.1 Konträre CRP-Datenlage in der kardiovaskulären Forschung: ein Überblick

CRP gilt seit einigen Jahren als **unabhängiger Risiko- und wichtiger Prognosefaktor für kardiovaskuläre Ereignisse** [55, 164, 165]. So werden chronisch (auch nur leicht) **erhöhte CRP-Werte mit der Progression und Ruptur von atherosklerotischen Plaques** [164, 166] assoziiert und bergen somit auf lange Sicht ein erhöhtes KHK-Risiko [167, 168]. Bei Patienten, die bereits einen Herzinfarkt erlitten und überlebt haben, konnte in klinischen Studien ein **konsistenter Zusammenhang zwischen den „Spitzen-CRP-Werten“ direkt nach dem Infarkt und negativem Outcome** – wie beispielsweise akutem Linksherzversagen und plötzlichem Herztod – gezeigt werden [169].

Jedoch ist die Datenlage alles andere als einheitlich. In zahlreichen Studien konnte **keine direkte Assoziation zwischen CRP und kardiovaskulären Erkrankungen** gezeigt werden [170] bzw. wird in vielen weiteren Studien deren pathogene und klinische Signifikanz angezweifelt [171]. Es bestehen beträchtliche **Kontroversen hinsichtlich der Frage, ob erhöhte CRP-Werte neben ihrer prädiktiven Aussagekraft auch eine direkt kausal pathogene Rolle spielen** [164] bzw. ob die oft positiven Korrelationszusammenhänge zwischen CRP und KHK Ursache-Wirkungs-Beziehungen darstellen, überhaupt vorhanden sind oder lediglich durch unzureichend adjustierte Störfaktoren zu erklären sind. Um diese Störfaktoren zu umgehen untersuchte die „C-Reactive Protein Coronary Heart Disease Genetics Collaboration“ (CCGC) genetische (und somit „störfaktorfremde“) CRP-Gen-Varianten und wertete in einer umfassenden Meta-Analyse 47 epidemiologische Studien aus 15 Ländern aus, wobei hier knapp 200.000 Teilnehmer (inklusive mehr als 46.000 KHK-Patienten) miteingeschlossen wurden. Die Ergebnisse aus diesen humangenetischen Daten zeigten, dass die **Wahrscheinlichkeit einer kausalen Wirkung der CRP-Konzentration auf die Entstehung einer KHK mehr als gering ist**. Überdies wird eine Korrelation zwischen *genetisch bedingten* CRP-Erhöhungen und dem KHK-Risiko verneint, nicht jedoch eine starke kontinuierliche positive Assoziation zwischen der *Plasma*-CRP-Konzentration und dem zukünftigem KHK-Risiko [172].

Demgegenüber zeigen Griselli und Mitarbeiter in einem Herzinfarkt-Tiermodell auf, dass eine **erhöhte CRP-Konzentration vermittelt Komplementsystem-Aktivierung das Infarktgebiet vergrößert und bejahen somit seine direkt pathogene Rolle** [173]. Wie der genaue Mechanismus dieser Komplementaktivierung funktioniert, war lange Zeit völlig unklar, zumal Hakobyan und Mitarbeiter **keine signifikante Interaktion zwischen zirkulierendem nativen CRP und dem Komplementsystem** bzw. dessen regulativen Faktor H erkennen konnten – **im Gegensatz zu durch Hitze denaturiertem CRP** [174]. An diesem entscheidenden Punkt ansetzend, scheint man neuerdings auf eine Lösung des vermeintlichen CRP-KHK-Paradoxons gestoßen zu sein. Der Fokus richtet sich nun auf das CRP selbst und betrachtet es in seinen Konformationsänderungen.

1.3.3.2.2 Die Lösung des Paradoxons: CRP und seine beiden Isoformen

CRP erscheint in mindestens zwei unterschiedlichen Konformationen – als natives pentameres CRP (pCRP) und als modifiziertes/monomeres CRP (mCRP) [55, 164, 175, 176].

Das im Blutplasma zirkulierende CRP besteht aus einem Pentamer von fünf identischen, nicht-kovalent verbundenen Subeinheiten (**pCRP**) [55, 164]. Kommt es zu einer konformationsbedingten Abspaltung dieser Untereinheiten, ergeben sich (konformationsveränderte) Monomere (**mCRP**) [175], die sich in erheblichem Maße in ihren bioaktiven Eigenschaften vom nativen pCRP unterscheiden [55, 164, 177, 178]. Obwohl mCRP bereits in den 80er Jahren identifiziert wurde [175], wird der Fokus neuerdings auf die Mechanismen gerichtet, die den Dissoziationsprozess des pCRP zu seinen monomeren Untereinheiten (mCRP) vorantreiben. Außerdem liegt nun das Hauptaugenmerk auf den auffallenden immunologischen Unterschieden zwischen beiden Formen sowie auf deren interaktivem Zusammenspiel unter physiologischen und pathophysiologischen Bedingungen [55, 164]:

Eisenhardt und Mitarbeiter stellten in ihrem In-Vivo-Experiment fest, dass intravenös zugeführtes pCRP nur in entzündetem (oder infarziertem/ischämisch geschädigtem) – nicht aber in nicht-entzündetem, gesundem Gewebe (!) – **vor Ort** zu mCRP dissoziiert und dort **stimulatorische Effekte auf Neutrophile, Endothelzellen und Thrombozyten sowie dem Komplementsystem ausübt und insofern zu einer signifikant verstärkten pro-inflammatorischen Immunantwort führt**. Sie entdeckten mCRP in entzündetem Muskelgewebe, atherosklerotischen Plaques und infarziertem Herzmuskelgewebe und dessen starke Kolo-kalisation mit Entzündungszellen wie Monozyten und Makrophagen [55, 164].

Weiterhin konnten sie feststellen, dass pCRP in entzündetem und/oder geschädigtem Gewebe nicht nur als mCRP **abgelagert** wird, sondern dass mCRP darüberhinaus sogar von derartig geschädigten Gewebezellen selbst **exprimiert** werden kann – und es somit zu einer weiteren lokalen mCRP-Anreicherung kommt [55, 164].

Mechanisch gesehen ist dieser **Dissoziationsprozess abhängig** vom Vorhandensein von **Lysophosphatidylcholin** (= Phospholipid), das sich nur auf **aktivierten Zellmembranen** befindet und die Anbindung von pCRP überhaupt erst ermöglicht. Diese Anbindung wiederum führt zu entsprechenden Strukturveränderungen des pCRP. Die Aktivierung von

Zellmembranen wird **über Phospholipase A2 (PL-A2)** vermittelt, welche somit eine Schlüsselrolle bei der Entstehung von mCRP spielt. Durch enzymatische Blockade von PL-A2 kann der pCRP-Dissoziationsvorgang verhindert und somit der lokale Entzündungsprozess abgeschwächt werden [55, 164].

Eisenhardt und Mitarbeiter weisen dem pCRP zwar eine gewichtige Rolle in der allgemeinen Immunantwort zu – eine eigens intrinistisch proinflammatorische Komponente des pCRP konnten sie jedoch nicht feststellen. Vielmehr wird diese seiner monomeren Isoform, dem mCRP, zugeschrieben, welches per se starke proinflammatorische Effekte zeitigt – sei es durch Induktion der Leukozytenadhäsion, Stimulation von Thrombozyten, Makrophagen sowie Endothelzellen, Komplementaktivierung oder Gewebeschädigung durch oxidativen Stress. **mCRP trägt somit zu lokaler Verstärkung der ohnehin bereits aktivierten und laufenden Inflammationskaskade in entzündetem oder ischämisch geschädigtem Gewebe bei** [55, 164, 178, 179].

Braig und Mitarbeiter untersuchen die Wirkung von CRP auf die Wundheilung nach Verbrennungen. Sie stellten ebenfalls fest, dass es in situ zu einer mCRP-Anreicherung in nekrotischem, entzündetem Gewebe (nicht im angrenzenden gesunden!) kommt, welches proinflammatorische, opsonierende und promigratorische Eigenschaften aufweist und sprechen allgemein sogar von einer „**konformationsbedingten Demaskierung proinflammatorischer Eigenschaften des CRP**“ in Verbrennungswunden [180].

Auch Ji und Mitarbeiter berichten über eine **membran-induzierte pCRP-Dissoziation**. In ihrem In-Vitro-Experiment testeten sie elektronenmikroskopisch visualisierte CRP-Konformationsänderungen an Liposomen und anderen Zelloberflächen und konnten somit zeigen, dass calcium-abhängige Bindung von pCRP an aktivierte Membranen (einschließlich Liposomen und Zellmembranen) zu einer rapiden, aber nur partiellen Strukturveränderung führt, wodurch Moleküle entstehen, die mCRP-Antigene exprimieren, allerdings ihre ursprünglich pentamere Form beibehalten. Sie nennen dieses Hybridmolekül „mCRPm“, welches eine signifikant gesteigerte Komplementfixierung und somit –aktivierung aufwies. mCRPm war überdies in der Lage, sich von den Membranen zu lösen und verwandelt sich somit in eine lösliche Form des mCRP („mCRPs“), welche potente stimulatorische Effekte auf Endothelzellen, Neutrophile oder das Komplementsystem ausübt [178].

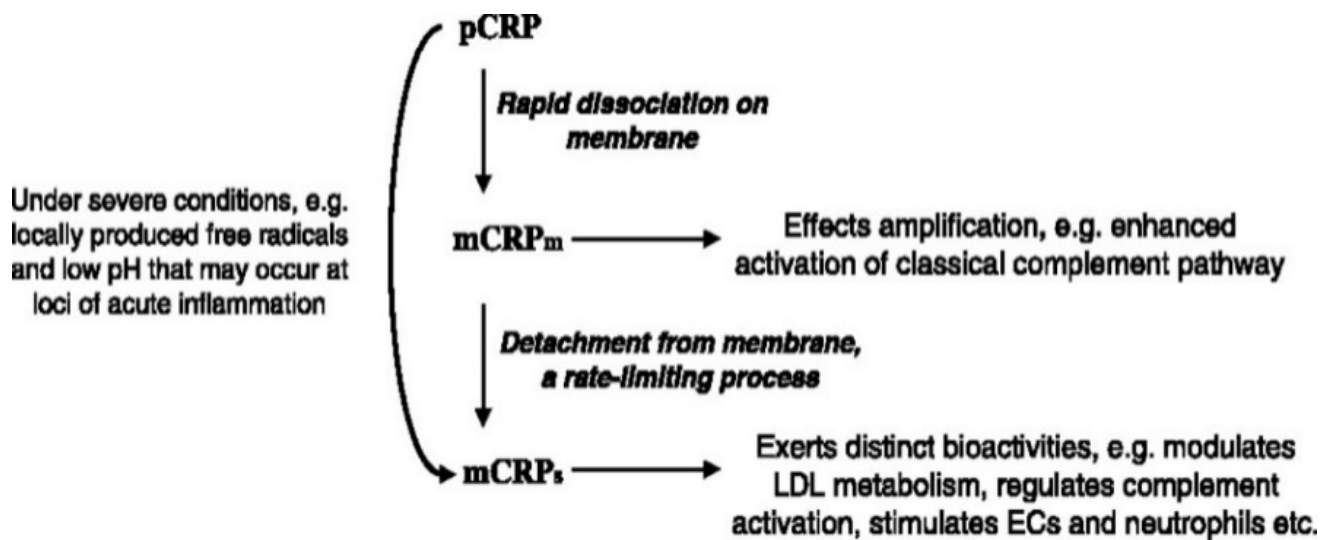


Abbildung 5: Modell der membran-induzierten Regulation von CRP-Struktur und CRP-Funktion (Figure 6 aus Ji [178])

Nachdem sich in diesem In-Vitro-Experiment eine lösliche Form von mCRP ergibt, stellt sich nun die Frage, ob sich das in Vivo eher schlecht-lösliche mCRP auch im peripheren zirkulatorischen Blutsystem identifizieren lässt oder ob sich seine verstärkten proinflammatorischen Effekte lediglich auf lokal inflammatorische Gegebenheiten beschränken.

Habersberger und Kollegen greifen diese Frage auf und stellen die Hypothese auf, dass zirkulierende Mikropartikel (MPs), die aus aktivierten Membranen entstanden sind, dazu in der Lage sind, pCRP zu mCRP zu konvertieren und sie an ihrer Oberfläche im zirkulatorischen System zu transportieren – und somit eine Möglichkeit erschaffen, mCRP in peripheren Blutproben festzustellen. In ihrer Studie untersuchten sie zirkulierende MPs von Herzinfarktpatienten im Vergleich zu denen einer gesunden Kontrollgruppe. Sie konnten feststellen, dass sich auf den MPs der Herzinfarktpatienten in signifikantem Maße mehr CRP in seiner mCRP-Isoform zeigte als auf den MPs der Kontrollgruppe. Darüber hinaus konnten sie auch feststellen, dass die „mCRP-MPs“ in der Lage waren, an die Zelloberfläche von Endothelzellen zu binden und weitere proinflammatorische Signale zu generieren – im Grunde also mCRP zu „transferieren“ [181].

Diese ersten In-Vivo-Erkenntnisse bzgl. **Transport und Transfer von mCRP auf MPs**, insbesondere bei Herzinfarktpatienten, könnten eine Erklärung bieten für den konsistent in zahlreichen Studien festgestellten Zusammenhang zwischen den „Spitzen-CRP-Werten“ direkt nach dem Infarkt und dessen negativem Outcome im Verlauf – bzw. wichtige Hinweise auf eine potenziell direkt kausal pathogene Rolle des mCRPs bei kardiovaskulären Ereignissen liefern.

Als **Zwischenfazit** kann also festgehalten werden, dass in jüngerer Zeit in der CRP-Forschung mehrere In-Vivo- sowie In-Vitro-Studien einen bedeutenden **neuen Mechanismus lieferten, unter welchem inflammatorische Prozesse lokalisiert und aggraviert werden. Dies geschieht über eine PL-A2-abhängige und insofern membran-induzierte Dissoziation von zirkulierendem pCRP zu mCRP**. Ein Mechanismus, der möglicherweise einen Meilenstein im allgemeinen Verständnis der Regulierung der CRP-Funktion darstellt und die **Lösung der paradoxen und widersprüchlichen CRP-KHK-Datenlage** sein könnte, da nun tatsächlich von einer **generellen kausalen Rolle des m(!)CRP in inflammatorischen Prozessen** ausgegangen werden muss – was **nicht unbedingt auf das native pentamere CRP übertragen werden kann**. In Zukunft gilt es, diesen wichtigen Dissoziationsmechanismus in die Überlegungen miteinzubeziehen und sich ein **differenziertes Verständnis der beiden Isoformen und deren unterschiedlicher Wirkspektren** anzueignen [55, 164, 178, 179].

Nachfolgend sollen die wichtigsten immunologischen Unterschiede zwischen pCRP und mCRP zusammenfassend dargestellt werden:

	<i>pCRP</i>	<i>mCRP</i>
<i>Strukturelle Unterschiede</i>	Pentameres hochlösliches, stabiles Serumprotein der Pentraxin-Familie, bestehend aus 5 identischen, nicht-kovalent verbundenen Unter-einheiten [159, 182]	Monomere, schlecht lösliche, konformations-veränderte und eher gewebegebundene Form des CRPs [55, 164, 175]
<i>Synthese</i>	In Hepatozyten nach Immunstimulation (in-duziert durch IL-6, weniger stark durch TNF α und weiteren proinflammatorischen Zytokinen [163])	In Vivo werden zwei verschiedene Wege beschrieben: mCRP-Synthese durch lokale Expression in nicht-hepatischem Gewebe (z. B. Muskel-, Fett-, arteriellem Plaque-Ge-webe) und lokale membran-induzierte pCRP-Dissoziation z. B. auf aktivierten Thrombo-zyten [55, 164]; In-Vitro-Dissoziation erst-malig beschrieben von Potempa et al. [175]
<i>Liganden und Rezeptoren</i>	Hauptligand = Phosphocholin auf fremden oder eigenen aktivierten/apoptotischen Zellen [160, 161]; außerdem bindet es an verschiedene Immunglobulinrezeptoren auf Leukozyten (proinflammatorisch wirksam: Fc γ -RIIa (CD32); antiinflammatorisch wirksam: Fc γ -RI (CD64) [183, 184]; außerdem an Fc γ -Rs [185] \rightarrow Phagozytose)	mCRP bindet an Fc γ -RIII (CD16) auf Neutrophilen [55, 164] und an cholesterin- und sphingolipidreiche „Lipid-Rafts“ in Membranen [205, 206]
<i>Interaktion mit dem Komplement-system (KS)</i>	Aktivierung über den klassischen Weg [186, 187], vorwiegend über die frühen Komplement-Proteine C1 – C4, kaum Aktivierung der späten Proteine C5 – C9; Bindung an Faktor H, dadurch regulative Funktion bzgl. des alternativen Wegs [162, 188, 189]; Induktion verschiedener Komplement-Inhibitoren [190] \rightarrow Limitierung der Intensität und Progression der späten Komplementkomponenten	Möglicherweise flexiblere und effektivere Komplement-Reglementierung via Inter-aktion mit C1q: - dabei bindet liganden-freies mCRP C1q mit anderen Komplement-Aktivatoren und wirkt so inhibitorisch auf das KS; - immobilisiertes oder an modifizier-tem LDL- gebundenes mCRP aktiviert das KS über den klassischen Weg unter Umgehung der destruktiven terminalen Se-quenz durch Rekrutment von Faktor H [207]

	<i>pCRP</i>	<i>mCRP</i>
<i>Erkenntnisse aus In-Vitro-Studien</i>	<p>Proinflammatorische und atherothrombotische Wirkung an zahlreichen Zellen, z. B. Endothelzellen (Expression von Adhäsionsmolekülen [191], Freisetzung von Plasminogenaktivator-Inhibitoren [192]), Monozyten/Makrophagen (Ausschüttung von Zytokinen → IL-1, IL-6, IL-8, TNFα [193]) sowie durch Komplementaktivierung (siehe oben);</p> <p>Aber auch antiinflammatorische Wirkung durch Freisetzung von IL-1- und TNFα-Antagonisten [194, 195, 196, 197], Downregulierung von Neutrophilenadhäsion, -aktivierung und -diapedese [198] sowie durch Komplementinhibition (siehe oben); außerdem antithrombotische Funktion durch Hemmung der Thrombozytenaggregation [199]</p>	<p>Verstärkte proinflammatorische Eigenschaften durch Interaktion mit Neutrophilen (Apoptose-Inhibition [208], Adhäsion, Zytokinausschüttung ↑ [209]), Endothelzellen (Aktivierung, Adhäsion, Leukozytenrekrutment, Chemotaxis, Zytokinausschüttung ↑ [198, 179]), Thrombozyten (prothrombotische Wirkung [210]), Monozyten-/Makrophagen-System (mCRP vermittelt Aufnahme von LDL in Makrophagen → Verwandlung zu Schaumzellen → Beitrag zur Entstehung von Atherosklerose [211, 212], diesbezüglich allerdings keine einheitliche Datenlage, da mCRP auch modifiziertes LDL bindet und damit protektive Funktionen hat [213]), mCRP als hochpotenter ROS-Induktor [179]</p>
<i>Erkenntnisse aus In-Vivo-Studien</i>	<p>Nachweis proinflammatorischer Effekte nach pCRP-Injektion beim Menschen (fraglich, ob u. U. durch mCRP-Dissoziation hervorgerufen!) [200]; in Mäusen ist pCRP scheinbar kein Akute-Phase-Protein → problembehaftete Interpretation von Mausmodellen; nach transgener Expression von menschlichem pCRP in Mäusen → Schutz vor Endotoxinschock [201] und fatalen Infekten mit Streptokokkus pneumoniae sowie Salmonella enterica [202, 203]; Anstieg des pCRP-Gehalts in infarziertem Gewebe nach pCRP-Injektion im Myokardinfarkt-/Apoplex-Rattenmodell [173, 204]</p>	<p>Bislang noch wenig über In-Vivo-Effekte bekannt, verstärkte proinflammatorische Effekte auch in Vivo [55, 164, 176, 178]; Transport und Transfer im zirkulatorischen System durch zirkulierende Mikropartikel möglich [181]</p>

Tabelle 1: Tabellarische Zusammenfassung der wichtigsten immunologischen Unterschiede zwischen pCRP und mCRP nach Eisenhardt und Mitarbeitern [179]

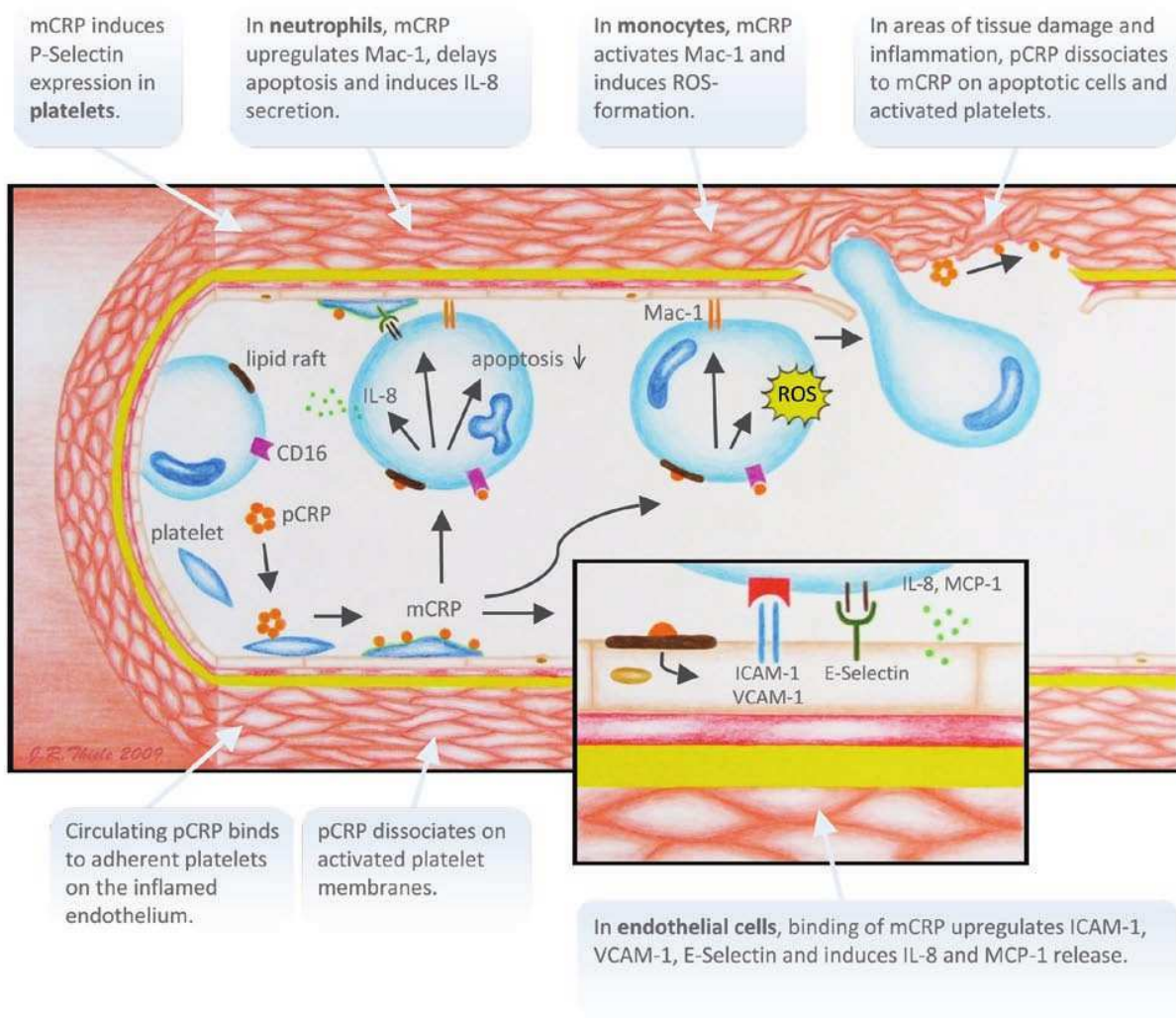


Abbildung 6: Darstellung der membran-induzierten Dissoziation von pCRP zu mCRP sowie der proinflammatorischen Effekte des entstandenen monomeren CRPs (Figure 1 aus Eisenhardt [179])

1.3.3.3 mCRP-Zytokin-Wechselspiel: Kausal-pathogener Faktor auch bei der Depression?

Die Entdeckung einer „neuen“ potenten proinflammatorischen Form des CRPs in der KHK-Forschung, die häufig propagierte positive Assoziation zwischen Depressionen und kardiovaskulären Erkrankungen sowie die ähnlich paradoxe CRP-Datenlage in beiden medizinischen Teilbereichen laden förmlich dazu ein, Überlegungen anzustellen, ob sich oben **beschriebene Erkenntnisse aus der kardiovaskulären Forschung möglicherweise auch auf depressive Erkrankungen transferieren lassen** – insbesondere vor dem Hintergrund einer immunologischen Hypothese der Depression!

Bereits Ende der 70er Jahre beschreibt Hood neben dem „normalen“ CRP ein in seiner elektrophoretischen Mobilität „**anormales CRP**“ und weist auf die auffälligen Unterschiede in deren Verteilung **bei psychisch Erkrankten** und gesunden Kontrollpersonen hin: So konnte bei an Schizophrenie, Depression oder Manie erkrankten Testpersonen zu unterschiedlichen Anteilen das Vorhandensein „anormalen CRPs“ nachgewiesen werden, bei aber keinem einzigen aus der gesunden Kontrollgruppe [214, 215].

Peripheres CRP allgemein ist allerdings nicht in der Lage, die **Blut-Hirn-Schranke** zu überwinden [172]. Insofern stellt sich nun die Frage, inwiefern erhöhte CRP-Spiegel überhaupt ätiopathogenetische Einflüsse auf die **Depression – einer Krankheit, die „im Kopf“ entsteht** – nehmen können? Eine Antwort liegt möglicherweise in der komplexen Interaktion mit Zytokinen, die über verschiedene Wege von der Peripherie ins ZNS gelangen und dort durchaus depressiogene Wirkung zeitigen (siehe Kapitel 1.3.2). In unserer Studie werden die Zytokine IL-6, IL-10 und TNF α untersucht:

- IL-6 ist ein TH2-Zytokin, das hauptsächlich proinflammatorisch wirksam ist [56], aber auch antiinflammatorische Wirkungen aufweist [194, 195, 216]. Es wird vor allem hepatisch synthetisiert, stimuliert B-Lymphozyten zur Antikörpersekretion und trägt zur T-Zell-Aktivierung bei. Somit übernimmt es eine Schlüsselstellung in der Vermittlung zwischen angeborenem und erworbenem Immunsystem [217]. Darüber hinaus gilt es als Hauptmediator der Akute-Phase-Reaktion des Immunsystems und stellt den **stärksten Induktor der CRP-Expression** dar [163]. IL-6 gehört zur Zytokinfamilie, die die Rezeptoruntereinheit gp130 teilt, ein an der Signaltransduktion beteiligtes Glykoprotein. IL-6 bindet an einen membrangebundenen IL-6 Rezeptor (IL-6R), der nur auf Hepatozyten und Leukozyten vorkommt. Des Weiteren bindet er an einen löslichen IL-6-Rezeptor (sIL-6R), wobei der entstandene IL-6/sIL-6R-Komplex die ubiquitär auf der Zellmembran verschiedenster Zellen vorkommenden gp130-Glykoproteine aktiviert. Über den Weg der löslichen Rezeptorform ist IL-6 also in der Lage, auch Zellen zu aktivieren, die per se keine membrangebundenen IL-6-Rezeptoren exprimieren („IL-6-trans-signaling“) [218]. Während eines Entzündungsgeschehens bzw. im Zuge inflammatorischer Erkrankungen steigt die Konzentration dieser zirkulierenden löslichen IL-6-Rezeptoren (sIL-6R) an. Jones und Mitarbeiter konnten zeigen, dass insbesondere **CRP als inflammatorischer Mediator die sIL-6R-Spiegel kontrolliert**, indem es

membrangebundene IL-6R abspaltet und so zur Formation der sIL-6R beiträgt [219]. IL-6 und CRP stehen insofern also in einer bidirektional sich wechselseitig beeinflussenden Beziehung zueinander.

- TNF α wird von Monozyten, Makrophagen, neutrophilen Granulozyten, Natürlichen Killerzellen und T-Zellen produziert und zeigt ein weites Spektrum an biologischen Wirkungen. Unter anderem moduliert TNF α die Expression zahlreicher Proteine, darunter auch das CRP sowie weiterer proinflammatorischer Zytokine wie IL-1 und IL-6 [220]. Es aktiviert vor allem die schnelle TH1-Immunantwort.
- IL-10 wird insbesondere von Monozyten, aber auch T-Helfer-Zellen produziert und wirkt als TH2-Zytokin stark antiinflammatorisch, indem es die Synthese proinflammatorischer Zytokine und somit auch des CRPs supprimiert [221]. Darüber hinaus hemmt es verschiedene andere akzessorische Funktionen von Makrophagen, T-Zellen und Natürlichen Killerzellen und wirkt somit immunsuppressiv [222].

Hinsichtlich dieser Überlegungen sollte die Rolle des CRPs bezüglich der Immunaktivierung bei Depression genauer untersucht und in besonderem Maße das **gesteigerte proinflammatorische Potenzial von mCRP** in Augenschein genommen werden, welches möglicherweise zu **pathologischen Ungleichgewichten zwischen pro- und anti-inflammatorischen Zytokinen** führt und somit erheblichen Einfluss auf das Entstehen, den Verlauf und die Prognose von Depressionen nehmen könnte.

2 Methoden und Material

2.1 Fragestellung, Ziele, Hypothesen

Ziel dieser Studie ist es, jene in den vorausgegangenen Kapiteln beschriebenen **Besonderheiten im immunologischen Status sowie im Tryptophanstoffwechsel** depressiv Erkrankter im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen darzustellen. Allen voran soll untersucht werden, ob depressive Studienteilnehmer sich hinsichtlich der beiden **CRP-Isoformen** von gesunden unterscheiden bzw. ob und gegebenenfalls wie sich mCRP und pCRP auf den immunologischen Status sowie auf den Tryptophanstoffwechsel auswirken. Da sich **akuter als auch chronischer Stress** negativ auf das Immunsystem auswirkt, werden die Teilnehmer anhand psychometrischer Fragebögen und Skalen nach ihrem Stressniveau befragt, deren Ergebnisse weiterhin daraufhin untersucht werden, ob sie mit bestimmten biochemischen Immun- und Tryptophanparametern vergesellschaftet sind:

- Da bezüglich des immunologischen Status bei depressiven Patienten ein **Shift in die proinflammatorische Richtung** angenommen wird, soll auf die quantitative Messung von verschiedenen Zytokinen zurückgegriffen werden, die jeweils stellvertretend für die jeweiligen pro- und antiinflammatorische Immunkomponente stehen und einen Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe erlauben. Dabei repräsentieren **TNF α** sowie **IL-6** die überwiegend proinflammatorische, **IL-10** steht stellvertretend für die antiinflammatorische Immunantwort. Zu erwarten ist hypothetisch ein immunologisches Ungleichgewicht bei den depressiven Studienteilnehmern, das sich durch dominierende proinflammatorische Parameter wie TNF α und IL-6 sowie verminderte IL-10-Spiegel auszeichnet.
- Bei der quantitativen **CRP**-Messung wäre zu erwarten, dass **beide Formen** – allen voran aber das ebenfalls proinflammatorisch wirkende mCRP – bei depressiven Patienten aufgrund des verstärkt proinflammatorischen Immunstatus im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe **erhöht** sind. Außerdem soll speziell auf die **pCRP/mCRP-Ratio** eingegangen werden, die gemäß unserer Hypothese bei der Depression verringert ist.

- Auch im Tryptophanstoffwechsel sind Auffälligkeiten bei depressiven Patienten zu erwarten: Die Dominanz proinflammatorischer Zytokine lässt durch die dadurch gesteigerte Aktivität des Schlüsselenzyms IDO hypothetisch auf einen **verstärkten Konsum der essentiellen Aminosäure TRP samt konsekutiver Serotoninverarmung und vermehrter KYN-Produktion** schließen. Innerhalb des KPs ist eine gesteigerte Verstoffwechselungsrate in Richtung neurotoxischer Parameter zu erwarten. Um diese Besonderheiten näher zu untersuchen, wurden folgende Stoffwechselparameter quantitativ gemessen und zusätzlich bezüglich deren Ratios untersucht: TRP, 5-HIAA, KYN, KYNA, 3-HK, 3-HAA sowie folgende Ratios: KYN/TRP, KYNA/KYN, KYNA/3-HK, 3-HK/KYN, 3-HAA/3-HK.
- Diese Studie soll zudem der **Validierung dieser Parameter als mögliche Biomarker** für Depressionen dienen.
- Bezüglich der psychometrischen Parameter wäre zu erwarten, dass sich akuter, vielmehr aber noch chronischer („Lifetime“-) Stress negativ auf das inflammatorische Gleichgewicht auswirkt, zu einer Dominanz der proinflammatorischen Immunantwort führt und somit positiv mit der Entstehung von Depressionen assoziiert ist. Vice versa wäre ein **erhöhter (subjektiv empfundener) Stresslevel** bzw. eine verminderte Stressverarbeitungskapazität bei depressiven Studienteilnehmern im Vergleich zu gesunden zu erwarten.

2.2 Studiendesign

Es handelt sich um eine klassische Fall-Kontroll-Studie, bei der Patienten mit Depression und gesunde Kontrollpersonen für psychopathologische Interviews und eine Blutentnahme rekrutiert wurden.

2.3 Ethisch-Rechtliche Aspekte

Das positive Votum der zuständigen Ethikkommission der LMU München liegt vor (Projekt-Nummer: 349-08). Die Grundsätze der Deklaration von Helsinki mit ihrer Novellierung von Fortaleza 2013 wurden berücksichtigt.

Sowohl Kontrollteilnehmern als auch Patientengruppen wurden vollständig wahrheitsgemäß Inhalt, Ablauf, Zeitaufwand, Bedeutung und Umfang der durchzuführenden Blutentnahme sowie Ziele der Studie in einem **Aufklärungs- und Informationsschreiben** sowie durch ein ausführliches Eingangsgespräch explizit erläutert. Alle Probanden willigten schriftlich zur Studienteilnahme ein.

Jeder Teilnehmer erhielt eine Codenummer, um den persönlichen **Datenschutz** zu gewährleisten. In Datensätzen wurde nur noch der Code verwendet. Vor Beginn der Datenerhebung gaben alle Teilnehmer schriftlich ihre Einverständniserklärung für die Speicherung und Verwendung ihrer pseudonymisierten Daten im Rahmen der Studie ab.

Das Vorliegen einer eingeschränkten oder nicht gegebenen Aufklärungs- und Einwilligungsfähigkeit, der Verdacht auf eine begrenzte Fähigkeit zur Einsicht und Selbststeuerung sowie das Vorliegen insbesondere für Patienten nicht mehr tragbarer Belastungen durch studienbedingte zusätzliche Untersuchungen stellten Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie dar.

Die Blutentnahme als einzige invasive Maßnahme wurde von ärztlichem Personal sowie von medizinischen Doktoranden unter Supervision eines Arztes durchgeführt.

Es wurden keine genetischen Tests durchgeführt.

2.4 Stichprobenbeschreibung

In die Studie eingeschlossen wurden sowohl Frauen als auch Männer zwischen 18 und 65 Jahren.

2.4.1 Patienten

Bei Personen dieser Gruppe lag eine Depression im Sinne einer „**Major Depression**“ **nach DSM-IV-Kriterien**² vor, deren Diagnose in einer Diagnostiksituation durch strukturierte klinische Interviews und weitere psychometrische Tests durch geschultes medizinisches

² Zum Datenerhebungszeitpunkt galt noch die 4. Fassung des „Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders“-Klassifikationssystems (DSM-IV).

Personal jeweils bestätigt wurde. Versuchspersonen der Depressionsgruppe durften nicht gleichzeitig die Kriterien einer anderen psychiatrischen Erkrankung gemäß DSM-IV erfüllen. So wurden auch Personen ausgeschlossen, die Kriterien einer psychotischen, schizoaffektiven Störung sowie andere Persönlichkeits- oder Angststörungen aufwiesen.

Weitere **Ausschlusskriterien** waren:

- akute Suizidalität
- schwere Suchtmittelabhängigkeit aktuell oder im letzten Jahr (z. B. Alkohol, Drogen)
- Vorliegen einer signifikanten neurologischen Erkrankung (z. B. Epilepsie, Morbus Parkinson)
- Vorliegen einer Autoimmunerkrankung (z. B. Erkrankungen aus dem rheumatoiden Formenkreis, Sarkoidose, Morbus Crohn)
- Vorliegen weiterer unkontrollierter bzw. „schlecht-eingestellter“ systemischer oder metabolischer Erkrankungen (z. B. Diabetes, Hypothyreose, Malignome)
- Einnahme immunkompetenter Medikamente aktuell oder in den letzten 4 Wochen vor dem Blutentnahme-/Erhebungszeitpunkt (z. B. Kortikoide, antiinflammatorisch wirkende Medikamente, Immunsuppressiva)
- Vorliegen einer Infektionserkrankung in den letzten vier Wochen vor dem Blutentnahme-/Erhebungszeitpunkt
- Bei Frauen: Schwangerschaft bzw. Geburt innerhalb der letzten 6 Monate

Das Auftreten körperlicher oder psychischer Beschwerden während der Studienperiode, die über das im Rahmen der Major Depression übliche Beschwerdemuster hinausgehen, sowie eine nach der klinischen Einschätzung des betreuenden Arztes akut auftretende Behandlungsbedürftigkeit des Patienten galt als sofortiges **Abbruchkriterium**.

Toleriert wurde die aktuelle oder frühere **Einnahme von Antidepressiva**, insofern innerhalb der vergangenen zwei Wochen vor Studienbeginn keine Änderung bezüglich Wirkstoff und Dosierung dieser Medikamente vorgenommen wurde. Als **Begleitmedikation** waren Neuroleptika, Lithium sowie Schlafmedikation erlaubt. Die Patienten wurden in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Poliklinik der Universität München (LMU) rekrutiert, wobei sowohl ambulant als auch stationär behandelte Patienten miteingeschlossen wurden. Insgesamt konnten 44 Patienten mit der Diagnose „Major Depression“ in die Studie einbezogen werden.

2.4.2 Kontrollpersonen

Die gesunden Vergleichsprobanden stellen eine repräsentative Stichprobe aus der **Normalbevölkerung Münchens** dar. Sie wurden per Ansprechen rekrutiert und erhielten für ihre Teilnahme eine Gratifikation von 25,- Euro. Für sie gelten dieselben Ein- und Ausschlusskriterien wie für die Patientengruppe, zusätzlich dürfen aber auch keine psychiatrischen Erkrankungen nach DSM-IV vorliegen. Außerdem wurden die Kontrollpersonen dahingehend ausgewählt als dass eine im Vergleich zur Patientengruppe äquivalent abgestimmte Anpassung hinsichtlich Alter und Geschlecht gewährleistet wurde. Insgesamt nahmen ebenfalls 44 gesunde Testpersonen an der Studie teil.

2.5 Erhebung psychometrischer und biochemischer Daten

In dieser Studie wurden zunächst **psychometrische Variablen zur Diagnosesicherung, Abklärung sämtlicher Ausschlusskriterien** sowie zur Erfassung möglicher intervenierender Störvariablen erhoben, anschließend wurden die relevanten **biochemischen Parameter zur Prüfung oben aufgestellter Hypothesen** gemessen.

2.5.1 Procedere zur Erhebung psychometrischer Parameter

In einer ersten Diagnostiksituation wurde mit den Patienten ein strukturiertes klinisches Interview zur Diagnosesicherung einer “Major Depression” gemäß DSM-IV-Kriterien durchgeführt, wobei zu diesem Zeitpunkt auch eine umfangreiche Aufklärung der Studienteilnehmer erfolgte. Zurückgegriffen wurde hier auf die Hamilton-, die Montgomery-Asperg- sowie die IDS-C-Rating-Skalen:

- Die **Hamilton Rating Scale for Depression (HAMD)** stellt eine weit verbreitete klinische Fremdbeurteilungsskala dar, die als Diagnosewerkzeug zur Ermittlung des Schweregrades einer diagnostizierten Depression fungiert. Die Gesamtskala besteht aus 21 (oder auch 14, 17 oder 24) Items, welche jeweils auf einer 3- bis 5-stufigen Skala beurteilt werden und welche in ihrer Gesamtheit ein breites Spektrum depressionsrelevanter Bereiche und Symptomatiken (z. B. Suizidalität, Schuldgefühle, Hemmung/Erregung, Schlafstörungen, Angst, Depersonalisation, Zusatzsymptomatiken etc.) abdecken. Als Ergebnis erhält man einen Zahlenwert, anhand dessen sich der akute Schweregrad einer

Depression beurteilen lässt. Dabei ist 66 die höchste, 0 die niedrigste erreichbare Punktzahl. Für den HAMD gibt es keinen normierten Cut-Off-Wert, häufig wird allerdings folgende Einteilung verwendet [223]:

0 – 7 Punkte	Keine Depression
8 – 16 Punkte	Leichte Depression
17 – 23 Punkte	Mittelschwere Depression
> 23 Punkte	Schwere Depression

Tabelle 2: In dieser Studie verwendete Cut-Off-Werte der HAMD-Skala zur Einteilung des Schweregrades der Depression in der Patientengruppe

- Die **Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS)** ist ebenfalls eine bekannte Fremdbeurteilungsskala zur quantitativen Einschätzung depressiver Patienten, die sich insbesondere durch ihre Ökonomie und Sensibilität für Veränderungen auszeichnet. Für jedes der 10 Items, die jeweils einem Symptom entsprechen, erfolgt die Beurteilung auf der Grundlage eines Interviews und von Beobachtungen. Die Items erfassen im Einzelnen die Bereiche sichtbare Traurigkeit, berichtete Traurigkeit, innere Spannung, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Konzentrationsschwierigkeiten, Untätigkeit, Gefühllosigkeit, pessimistische Gedanken und Selbstmordgedanken. Jedes Item wird anhand einer Skala von 0 bis 6 beurteilt, so dass 60 die höchste, Null die niedrigste erreichbare Punktzahl ist. Die üblicherweise verwendeten Cut-Off-Werte werden folgendermaßen eingeteilt [224]:

0 - 6	Keine Depression
7 – 19	Leichte Depression
20 – 34	Mittelschwere Depression
> 34	Schwere Depression

Tabelle 3: In dieser Studie verwendete Cut-Off-Werte der MADRS-Skala zur Einteilung des Schweregrades der Depression in der Patientengruppe

- Das **Inventar depressiver Symptome (IDS)** ist eine Skala zur Einschätzung des Schweregrades einer Depression, wobei hier zwischen zwei verschiedene Versionen – einer Fremdbeurteilungsskala (**IDS-C**) und einer Eigenbeurteilungsskala (**IDS-SR**) – unterschieden werden muss. Die IDS-C-Skala, die in dieser Studie zur Anwendung kam, besteht aus 30 Items, welche für verschiedene Bereiche stehen, die häufig durch Depressionen eingeschränkt werden. Zu jedem einzelnen Bereich sind 4 Aussagen vorgegeben, die mit 0 bis 3 Punkten bewertet werden. Die Punkte werden anschließend addiert, mit Cut-Off-Werten verglichen und erlauben so eine Beurteilung des Schweregrades einer Depression. Die üblicherweise verwendeten Cut-Off-Werte werden folgendermaßen eingeteilt [225]:

0 – 13	Keine Depression
14 – 25	Leichte Depression
26 – 38	Mittelschwere Depression
39 – 48	Schwere Depression
> 49	Extrem schwere Depression

Tabelle 4: In dieser Studie verwendete Cut-Off-Werte der IDS-C-Skala zur Einteilung des Schweregrades der Depression in der Patientengruppe

Ist die Zieldiagnose bestätigt, wurden weitere Informationen durch folgende psychometrische Tests und Fragebögen erhoben, die ebenfalls bei den gesunden Kontrollpersonen angewendet wurden.

- Der **Childhood Trauma Questionnaire (CTQ)** ist der international am häufigsten angewendete Fragebogen, um retrospektiv Kindesmisshandlung oder -vernachlässigung auf reliable und valide Weise zu erfassen [226]. Er besteht in seiner Kurzform aus 28 Items, welche die Aspekte “Emotionaler Missbrauch, Emotionale Vernachlässigung, Physischer Missbrauch, Physische Vernachlässigung und Sexueller Missbrauch” erfassen. Die Antworten werden auf einer 5-stufigen Likert-Skala erfasst, die von überhaupt nicht (1) bis sehr häufig (5) reicht, wobei höhere Werte ein höheres Ausmaß an Misshandlung und Vernachlässigung beschreiben und jede Subskala ihrerseits aus 5 Items

besteht. Der Score jeder Subskala reicht somit von 5 Punkten (keine Misshandlung/Vernachlässigung) bis zu 25 Punkten (extreme Misshandlung/Vernachlässigung). In dieser Studie wurde die deutsche Fassung des CTQ-Fragebogens angewandt [227].

- Die **Perceived Stress Scale (PSS)** stellt eine sehr häufig zur Anwendung kommende Skala zur Messung des Grades der subjektiven Stresswahrnehmung dar. Sie ist einfach auszuwerten, für die Probanden leicht zu verstehen und verfügt über hohe Reliabilität und Validität. Die Probanden beantworten anhand einer Likert-Skala selbständig Fragen bezüglich der Häufigkeit auftretender Gefühle oder Gedanken, die mit Stress verbunden sind (z. B. „Wie oft hatten Sie im letzten Monat das Gefühl, dass sich Probleme so aufgestaut haben, dass Sie diese nicht mehr bewältigen können?“). Die Antwortalternativen lauten: 1. Nie, 2. Selten, 3. Manchmal, 4. Ziemlich oft, 5. Sehr oft. Neben PSS-4 und PSS-10 existiert auch die PSS-14-Skala, wobei die Ziffer der Anzahl der jeweiligen Items entspricht. In dieser Studie wurde die PSS-14 verwendet [228].
- **List of Threatening Experiences – Questionnaire (LTE-Q)** bezeichnet eine Rating-Skala, anhand derer die Teilnehmer das vorausgegangene Jahr hinsichtlich bedrohlicher bzw. Stress produzierender Lebensereignisse beurteilen. Der Fragebogen besteht aus 12 Einzelfragen, die auf u. a. belastende Veränderungen im sozialen, privaten und beruflichen Umfeld, schwere Erkrankungen, Verluste und Trauerfälle eingehen. Als Antwortmöglichkeiten sind nur „ja“ oder „nein“ zugelassen, so dass die Summe aller zutreffenden Antworten einen Punktwert ergibt (max. 12). Je höher der Zahlenwert, desto mehr stresserfüllende Ereignisse ereigneten sich in den letzten 12 Monaten [229].
- Überdies wurden von jedem Probanden anhand eines **Basisdokumentationsbogens** im Rahmen eines Anamnese-Gespräches neben Alter und Geschlecht weitere demographische und klinische Parameter erhoben, die möglicherweise als potenzielle Störvariablen die Messung der biochemischen Daten beeinflussen könnten. Hierzu wurde insbesondere auf Raucherstatus, Gewicht und Größe (zur Errechnung des BMIs), Antidepressiva-Einnahme, Psychische Erkrankungen in der Familie, Schul- und Berufsausbildung, gegenwärtigen Beschäftigungsgrad sowie Familienstand eingegangen.

2.5.2 Procedere zur Erhebung der biochemischen Parameter

Sowohl Patienten als auch Kontrollpersonen wurden in die Poliklinik zur Blutentnahme einbestellt. Um zirkadianen Cortisolswankungen zu begegnen, fand die **venöse Blutentnahme** bei jeder Testperson morgens zwischen 8 und 10 Uhr nach einem leichten proteinarmen Frühstück statt. Venöses Blut wurde sowohl in sodium-heparinisierte Röhrchen sowie in Serum-Röhrchen entnommen, anschließend für zwei Stunden stehen gelassen, Serum bzw. Plasma separiert und dieses daraufhin bei -80° Celsius eingefroren.

2.5.2.1 ELISA

Zur Ermittlung der Plasmakonzentrationen von pCRP und mCRP sowie der Serumkonzentrationen der Zytokine IL-6, IL-10 und TNF α wurde auf die klassische antikörperbasierte ELISA-Methode zurückgegriffen.

Generelles Prinzip hinter ELISA

„Enzyme-linked Immunosorbent Assay“ (ELISA) bezeichnet ein antikörperbasiertes Nachweisverfahren, anhand dessen Proteine (hier: mCRP, pCRP, Zytokine), Viren, Toxine, Hormone und viele weitere Stoffe in einer bestimmten Probe (hier: Blutplasma/-serum) nachgewiesen und quantifiziert werden können. Dabei macht man sich die Eigenschaft von Antikörpern zunutze, spezifisch an „ihr“ jeweiliges Antigen – dem nachzuweisenden Stoff – zu binden und einen sogenannten Immunkomplex zu bilden. Es existieren unterschiedliche Arten von ELISA-Techniken. In dieser Studie wird zur Messung der mCRP- und pCRP-Konzentrationen ein kompetitiver ELISA, zur Messung der Zytokin-Konzentrationen der sogenannte Sandwich-ELISA angewendet.

Beim **Sandwich-ELISA** wird eine Mikrotiterplatte zunächst mit einem spezifischen Capture-Antikörper beschichtet und darauf die antigenhaltige Probelösung gegeben. Während einer entsprechenden Inkubationszeit soll das Antigen an den Capture-Antikörper binden und es bilden sich typische Antigen-Antikörper-Immunkomplexe. Anschließend werden die ungebundenen Bestandteile der Probe durch einen Waschgang entfernt und es kann ein weiterer spezifischer Sekundärantikörper, der Detection-Antikörper, zugegeben werden, welcher das Antigen an einem anderen Epitop als der Capture-Antikörper erkennt und bindet und überdies kovalent mit einem sogenannten Reporter-Enzym gekoppelt ist. Nach einem weiteren

Waschgang, bei welchem überschüssiger Detection-Antikörper ausgewaschen wird, wird ein zum Reporter-Enzym passendes chromogenes Substrat zugegeben, welches zu einem Reaktionsprodukt umgesetzt wird, dessen Nachweis durch Farbumschlag, Fluoreszenz oder Chemolumineszenz erfolgen kann. Für quantitative Nachweise ist es üblich, eine Serie mit bekannten Antigenkonzentrationen (Standardreihen) durchzuführen, um eine Kalibrierungskurve für das gemessene Signal, z. B. die optische Dichte zu erhalten.

Beim **kompetitiven ELISA-Verfahren** handelt es sich um einen enzymgekoppelten Immunadsorptionstest, bei dem zur Detektion des nachzuweisenden Antigens ein synthetisch hergestelltes, markiertes „Kompetitor-Antigen“ eingesetzt wird, das dem Analyten strukturell ähnelt – insbesondere was die Bindungsstelle an einem Antikörper betrifft. Somit kommt es zur Konkurrenz zwischen dem Antigen (= Analyt) aus der zu untersuchenden Probe und dem synthetisch hergestellten Kompetitor um den Bindungsplatz am Antikörper. Das Signal verhält sich hier umgekehrt zur Analyt-Konzentration: Eine geringe Menge des nachzuweisenden Antigens bedeutet, dass fast alle Antikörperbindungsstellen vom markierten Kompetitor besetzt werden, was eine starke Farbreaktion bedingt. Eine hohe Konzentration des Analyten entspricht folglich einer schwachen Farbreaktion [230, 231].

mCRP-Immunoassay

In dieser Studie wurde zur Bestimmung der mCRP-Konzentrationen auf die **kompetitive ELISA-Technik gemäß dem *apDia* Standard-Protokoll** (Advanced Practical Diagnostics, bvba) zurückgegriffen. Eine 96-Loch-Mikrotiterplatte wurde im Vorab mit synthetisch hergestelltem monomerem CRP beschichtet (Coating), welches mit dem im Plasma nachzuweisenden mCRP (Sample-mCRP) um die Bindungsstelle eines monoklonalen Anti-mCRP-Antikörpers konkurriert, welcher wiederum mit dem Enzym HRP (= Meerrettichperoxidase) konjugiert ist und letztlich eine zu messende chromogene Reaktion katalysiert. Die Signalstärke verhält sich umgekehrt proportional zur Konzentration der Sample-mCRP-Konzentration. Diese kann im Vergleich mit einer Verdünnungsreihe mit bekannten mCRP-Konzentrationen (Kalibratoren) bestimmt werden.

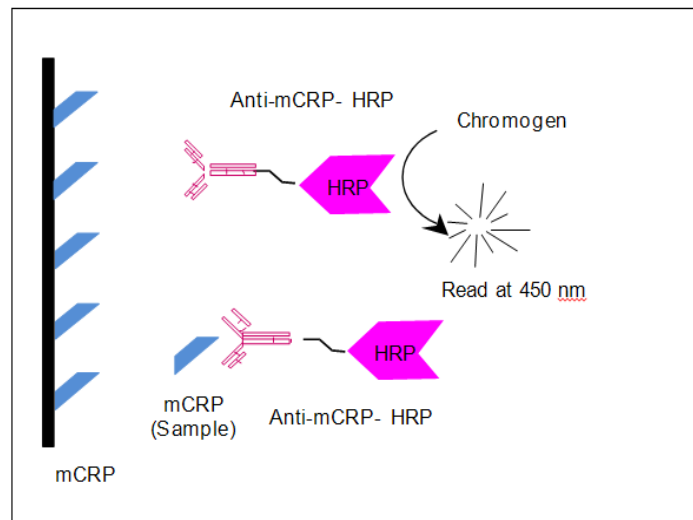


Abbildung 7: Prinzip des in dieser Studie verwendeten kompetitiven ELISA-Verfahrens zur Analyse und Quantifizierung der mCRP-Plasmakonzentration

Im Folgenden soll stichpunktartig auf verwendete Materialien sowie auf die wichtigsten einzelnen Schritte des Prozederes eingegangen werden:

- Materialbeschreibung:
 - Alle nicht-spezifischen Materialien sind *Standard-apDia-Komponenten*:
 - Waschlösung = PBS (= Phosphatgepufferte Salzlösung), die Tween 80 (= Polysorbat 80) enthält;
 - „Stop-Solution“ = 0.5 M H_2SO_4 (0,5 molare Schwefelsäure)
 - Chromogenes Substrat = eine stabilisierte TMB-(=Tetramethylbenzidin) und H_2O_2 -(Wasserstoffperoxid)-Lösung;
 - Konjugatpuffer = TRIS-Puffer (=Trishydroxymethylaminomethan) mit Proteinstabilisatoren und Tween 20 (= Polysorbat 20).
 - „Coating“: Zur Beschichtung wurden laut *apDia-Standard* Nunc Plates C8 REF 446469- Mikrotiterplatten verwendet.
 - Am 1. Tag wurde die Beschichtung mit mCRP (Scipac REF P100-7) und 0.5 $\mu g/ml$ Bikarbonatpuffer (pH 9.6) durchgeführt und bei 2-8 °C über Nacht inkubiert.
 - Am nächsten Tag erfolgte ein Waschgang mit oben genannter Waschlösung; Blockade durch den Thermoblocker PBS BSA und Trocknung bei 37 °C über Nacht.
 - *Kalibratoren* wurden in humanem Plasma durch mCRP-Verdünnungsreihen in den Konzentrationen 0 – 0.05 – 0.1 – 1 $\mu g/ml$ vorbereitet.

- Das *Konjugat* stellt den monoklonalen „Anti-mCRP-Antikörper Clone 3H12“ dar, der freundlicherweise von Professor Lawrence Potempa aus Chicago zur Verfügung gestellt wurde. Der Antikörper wurde gemäß *apDia*-Protokoll mit dem Enzym HRP konjugiert und durch Verdünnung mit Konjugatpufferlösung (= TRIS-Puffer mit Albumin-Protein-Matrix) zur „Working Solution“ vorbereitet.
- Immunoassay-Procedere:
Jeweils 25 µl der Kalibrator-, Patienten- und Kontrollplasmaproben wurden in die vorbereiteten, beschichteten Wells hineinpipettiert – direkt im Anschluss wurden 100 µl Konjugat dazugegeben. Nach 30 Minuten Inkubationszeit (auf dem Schüttler) bei 37 °C erfolgte nach mehreren Waschzyklen die Zugabe von 100 µl chromogenem Substrats, das für weitere 10 Minuten bei 37 °C inkubiert wird. Anschließend wurde jedem Well 50 µg „Stop-Solution“ hinzugefügt, um die Enzymaktivität der HRP zu stoppen. Darauf wurde die optische Dichte bei einer Wellenlänge von 450 nm und 620 nm abgelesen und die jeweiligen mCRP-Sample-Konzentrationen anhand der Kalibrationskurve abgemessen.
- CRP-Monomerisierung (adaptiert nach Karolina et al. [232]):
Über Nacht wurde pentameres CRP in 1x PBS + 0,1% NaN₃ dialysiert und anschließend 1 Stunde bei 70 °C inkubiert. Während des nun einsetzenden Monomerisierungsprozesses verfärbte sich die zuvor farblose Lösung weiß und es fielen weiße Präzipitate aus. Diese wurden durch Zugabe einer Natronlauge (1 M NaOH) wieder aufgelöst und das entstandene monomere CRP anschließend bei 4 °C gelagert.

pCRP-Immunoassay

Zur Bestimmung der pCRP-Plasmakonzentrationen wurde gemäß dem *apDia-high-sensitivity-CRP-ELISA*-Test-Kit (Ref. 790001, Advanced Practical Diagnostics, bvba) auf die oben beschriebene **Sandwich-ELISA-Methode** zurückgegriffen. Alle nicht-spezifischen Materialien sind *Standard-apDia*-Komponenten und wurden bereits in der Beschreibung des mCRP-Immunoassays genauer erläutert. Eine 96-Loch-Mikrotiterplatte wurde mit einem monoklonalen, spezifisch gegen humanes pentameres CRP gerichteten Antikörper beschichtet und daraufhin jeweils 100 µl der Patienten-, Kontroll- und Standardplasmaproben in jedes Well

pipettiert. Die Standardproben wurden gegen den NIBSC-1st International Standard 85/506 kalibriert und umfassten eine Range zwischen 0 und 10 µg/ml. Es erfolgte eine 30-minütige Inkubationszeit, in welcher eine Bindung des immobilisierten Capture-Antikörpers an das jeweils vorhandene pCRP stattfand. Nach einem dreifachen Waschgang mit einer milden Waschlösung, innerhalb dessen sämtliche ungebundene Bestandteile aus den Wells ausgewaschen wurden, wurden 100 µl Konjugatlösung hinzugegeben, die u. a. aus einem an eine Peroxidase konjugierten pCRP-spezifischen monoklonalen Detection-Antikörper besteht. Nach Entfernung aller nicht-gebundenen Detektionsantikörper-Enzym-Komplexe durch einen erneuten Waschgang wurden jeweils 100 µl chromogener Lösung (H₂O₂ und TMB) hinzugegeben und für 10 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Anschließend wurde in jedes Well 50 µl Stop-Solution (0,5 molare Schwefelsäure) gegeben. Abschließend wurde in jedem Well die Absorption bei einer Wellenlänge von 450 nm bestimmt, anhand derer im Vergleich mit den Standards und deren Absorptionsspektren Rückschlüsse auf die jeweiligen Patienten- und Kontrollplasma-pCRP-Konzentrationen gezogen werden konnten.

IL-10-Immunoassay

Zur Bestimmung der IL-10-Serumkonzentration wurde auf die **quantitative Sandwich-Immunoassay-Technik** zurückgegriffen und gemäß dem Test-Kit-Protokoll *Quantikine® HS Human IL-10 Immunoassay* (R&D Systems, Inc.) durchgeführt. Eine 96-Loch-Mikrotiterplatte wurde mit einem für IL-10 spezifischen monoklonalen Maus-Antikörper beschichtet. Zur Aufbereitung einer Standardverdünnungsreihe in Konzentrationen zwischen 0.78 pg/ml und 50 pg/ml wurde rekombinantes humanes IL-10 verwendet. Jeweils 200 µl Serum von Patienten, Kontrollpersonen sowie der Standardlösung wurden in die Wells der mit dem spezifischen „Capture-Antikörper“ beschichteten Mikrotiterplatte pipettiert. Der immobilisierte Capture-Antikörper band somit das jeweils vorhandene IL-10. Nach einem Waschgang, innerhalb dessen sämtliche ungebundene Bestandteile aus den Wells ausgewaschen wurden, wurden 200 µl Konjugat hinzugegeben, welches aus einem IL-10-spezifischen polyklonalen Detection-Antikörper und mit diesem konjugierter Alkalischer Phosphatase (Reporterenzym) bestand. Nach Entfernung aller nicht-gebundenen Detektionsantikörper-Enzym-Komplexe durch einen erneuten Waschgang wurden jeweils 50 µl Substratlösung (NADPH) und 50 µl einer signalverstärkenden Lösung hinzugegeben. Die Konzentration des durch die enzymatische Reaktion entstandenen Farbstoffs steigt proportional zur Konzentration des im ersten Schritt hinzugegebenen und zu bestimmenden IL-10. Durch Hinzugabe von 50 µl 2 N H₂SO₄

(2-normaler Schwefelsäure) als Stop-Solution wurde in einem nächsten Schritt die Alkalische Phosphatase inaktiviert und somit die Farbentwicklung gestoppt. Daraufhin wurde die optische Dichte mit einem Mikrotiterplatten-Photometer (*Tecan SunriseTM with MagellanTM data analysis software*) bei einer Wellenlänge von 490 nm bestimmt. Die Wellenlängenkorrektur wurde bei 650 nm vorgenommen.

IL-6-Immunoassay

Unter Verwendung des *Quantikine[®] HS Human IL-6 Immunoassay* (R&D Systems, Inc.)-Test-Kits wurden nach demselben Prinzip die IL-6-Serumkonzentrationen gemessen. Eine 96-Well-Mikrotiterplatte wurde in diesem Fall mit einem für IL-6 spezifischen monoklonalen Maus-Antikörper beschichtet, die Konzentrationen der Standardreihe lagen zwischen 0.156 pg/ml und 10 pg/ml. Jeweils 100 µl der Patienten-, Kontroll- bzw. Standardproben wurden in die Wells pipettiert. Nach Ablauf der Inkubationszeit und einem ersten Waschgang wurden enzym-konjugierte, IL-6-spezifische polyklonale Antikörper hinzugefügt, die Mikrotiterplatte daraufhin ebenfalls inkubiert. Erneut wurden überschüssige Detektionsantikörper ausgewaschen und anschließend 50 µl der substrathaltigen Lösung sowie 50 µl des Signalverstärkers hinzugegeben. Nach enzymatischer Farbreaktion und Hinzufügen der Stop-Solution wurde die optische Dichte mit dem Photometer (*Tecan SunriseTM with MagellanTM data analysis software*) bei einer Wellenlänge von 490 nm bestimmt. Die Wellenlängenkorrektur wurde ebenfalls bei 650 nm vorgenommen.

TNFα-Immunoassay

Nach demselben Prinzip wurde auch die TNFα-Serumkonzentration der Studienteilnehmer gemäß der Anleitung des Test-Kit-Protokolls *Quantikine[®] HS Human TNFα Immunoassay* (R&D Systems, Inc.) bestimmt. Jeweils 210 µl der Patienten- und Kontrollproben sowie des Standards wurden in eine Mikrotiterplatte pipettiert, die im Vorab mit einem TNFα-spezifischen monoklonalen Maus-Antikörper beschichtet wurde. Die Standardverdünnungsreihe wurde in Konzentrationen zwischen 0.5 pg/ml und 32 pg/ml vorbereitet. Nach einem Waschgang und Zugabe eines TNFα-spezifischen und enzymgebundenen Antikörpers wurde die Mikrotiterplatte inkubiert. Anschließend wurde 50 µl der substrathaltigen Lösung sowie 50 µl des Signalverstärkers hinzugegeben und die Farbentwicklung beobachtet. Nach Zugabe von 50 µl „Stop-Solution“ wurde die entstandene Farbintensität mit Hilfe eines Photometers (*Tecan*

SunriseTM with MagellanTM data analysis software) bei einer Wellenlänge von 490 nm gemessen. Auch hier wurde die Wellenlängenkorrektur bei 650 nm vorgenommen.

2.5.2.2 Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC)

Mit der Methode der Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (High performance liquid chromatography, HPLC) wurden die Serumkonzentrationen von Tryptophan (TRP) und seiner Metabolite (TRYCATs) – KYN, KYNA, 3-HK, 3-HAA sowie 5-HIAA bestimmt.

Generelles HPLC-Prinzip

Die HPLC ist ein analytisches Verfahren, mit dem man verschiedene Substanzen nicht nur voneinander trennen, sondern auch über Standards identifizieren und quantifizieren kann. Dabei macht man sich die Tatsache zunutze, dass sich die unterschiedlichen Bestandteile einer zu untersuchenden Substanz, die Analyten, in ihren chemischen Eigenschaften und Wechselwirkungen zu anderen Chemikalien voneinander unterscheiden und somit separiert werden können. Die zu untersuchende Substanz wird dabei zusammen mit einem Laufmittel („Eluent“) – der sogenannten „Mobilen Phase“ – durch eine Trennsäule gepumpt, die die „Stationäre Phase“ enthält. Die Mobile Phase kann hierbei in ihrer Zusammensetzung stabil sein, sie kann aber auch während der chromatographischen Analyse variiert werden (Gradient Elution Mode). Letztere Methode kam in dieser Studie zur Anwendung. Die verschiedenen Komponenten der Mischung „Mobile Phase + zu untersuchende Substanz“ wechselwirken unterschiedlich stark mit der Stationären Phase in der Trennsäule. Je nach Stärke dieser Wechselwirkungen erscheinen die Bestandteile zu verschiedenen Zeiten, den Retentionszeiten, am Ende der Trennsäule, wo sie dann mit einem UV- oder Fluoreszenzdetektor nachgewiesen werden können. Unbekannte Analyten können identifiziert werden, indem ihre Retentionszeiten mit den Retentionszeiten bekannter Substanzen (Standards) verglichen werden [233].

Protokoll für die TRYCAT-Analyse

Alle analytischen HPLC-Trennungen waren Reverse-Phase-Trennungen unter Anwendung einer C18-Säule (Pre-Column) nach Hervé [234] bzw. Oades [235, 236]. Im Folgenden wird stichpunktartig auf die verwendeten Materialien und einzelnen Schritte der Analyse eingegangen.

Sample Extraktion

- Die Festphasenextraktion wurde aufbereitet mit 1 ml Acetonitril + 1 ml Ethanol + 1 ml destilliertem Wasser (Festphasen-Extraktionskartusche: *Oasis MCX 3 cc* (60mg)).

Sample Extraktion: 1 ml Serum + 0.5 ml 1-molares Ammoniumacetat + 150 µl ISTD (7,5 µg/ml Methyltryptophan, 7,5 µg/l 3-Nitrotyrosin).

Nach dem ersten Durchlauf wurden 150 µl 1-molarer Phosphorsäure dazugegeben, woraufhin die 2. Extraktionsphase folgt. Danach wurden 2 x 1 ml Waschlösung dazugegeben (0.1-molare Salzsäure + 50 µg/ml Dithiothreitol).

- Elution: 3.0 ml (32 % Ethanol + 63 % Acetonitril + 5% Ammoniumhydroxide). Daraufhin erfolgte die Evaporation unter Stickstoff.

Mobile Phase

- Mobile Phase A: 50 mM Monosodiumphosphat, pH 2.5 mit 85% Phosphorsäure
- Mobile Phase B: 93% Mobile Phase A + 7% Ethanol
- Mobile Phase C: 70% Mobile Phase A + 27% Acetonitril + 3% Ethanol

HPLC-Parameter, Gradient and Detektion

- Vor-Säule: SecurityGuard C18 2 x 4 mm (Phenomenex)
- HPLC-Säule: Xbridge C18 3,5 µm 4,6 x 150 mm (Waters)
- Temperatur: 40 °C
- Flussrate: 1.2 ml/min für KYN, KYNA, 3-HK, 3-HAA, 5-HIAA
1.0 ml/min für TRP
- Zeit: 26 min für KYN, KYNA, 3-HK, 3-HAA, 5-HIAA
6 min für TRP
- Injektionsvolumen: 60 µl für KYN, KYNA, 3-HK, 3-HAA, 5-HIAA
0,5 µl für TRP

- Gradient KYN, KYNA, 3-HK, 3-HAA, 5-HIAA:

Zeit (min)	Flow	% A	% B	% C	Kurve
<i>Initial</i>	1,2	100	0	0	Initial
4,0	1,2	50	50	0	6
7,0	1,2	50	50	0	6
15,0	1,2	0	100	0	6
18,0	1,2	0	100	0	6
18,1	1,2	0	0	100	6
22,0	1,2	0	0	100	6
22,1	1,2	100	0	0	6
26,0	1,2	100	0	0	6

Tabelle 5: Gradient zur Bestimmung der verschiedenen TRYCAT-Konzentrationen

- Gradient TRP:

Zeit (min)	Flow	% A	% B	% C	Kurve
<i>Initial</i>	1,0	50	50	0	Initial
6,5	1,0	50	50	0	6

Tabelle 6: Gradient zur Bestimmung der TRP-Konzentration

- UV detector: 330 nm (KYNA, 3-HAA), 365 nm (KYN, 3-HK).
- Fluorescence detector: λ_{Ex} 300 nm, λ_{Em} 340 nm (TRP, 5-HIAA).

2.6 Statistik

Die Statistischen Analysen wurden mit dem Programm SPSS (IBM® SPSS® Statistics Version 22, www.ibm.com/software/de/analytics/spss) durchgeführt. Häufigkeiten wurden mit dem Chi-Quadrat-Test bzw. Exaktem Test nach Fisher untersucht. Die metrisch skalierten Daten wurden mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov-Tests auf Normalverteilung überprüft, inklusive Signifikanzkorrektur nach Lilliefors. Zur Analyse von Gruppenunterschieden wurden normalverteilte Parameter mit dem 2-Stichproben Student's t-Test für unabhängige Stichproben untersucht, für nicht-normalverteilte Parameter wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Zur bivariaten Korrelationsanalyse der überwiegend nicht-normalverteilten Parameter wurde auf die nicht-parametrische Korrelationsanalyse nach Kendall zurückgegriffen.

Das Signifikanzniveau wurde auf 5% ($\alpha = 0,05$) festgelegt. Signifikante p-Werte ($p \leq 0,05$) wurden in Tabellen oder Grafiken in folgenden Kategorien hervorgehoben: **$< 0,001 = ***$** ; **$< 0,01 = **$** ; **$0,01 - 0,05 = *$** .

Darüber hinaus wurden pCRP, mCRP und pCRP/mCRP einer alle anderen Parameter einschließenden multiplen Regressionsanalyse unterzogen, die mit dem Programm R (The R Project for Statistical Computing, www.r-project.org) durchgeführt wurde. Um bei der Modelloptimierung nicht zu viele Parameter auszuschließen, wurde hier das Signifikanzniveau auf 10% erhöht ($\alpha = 0,1$, d. h. $p \leq 0,1$ signifikant). Außerdem wurde die Depression (= Code) einer logistischen (binären) Regressionsanalyse unterzogen, die ebenfalls mit dem Programm R durchgeführt wurde.

3 Ergebnisse

3.1 Soziodemographische und klinische Daten der Studienteilnehmer

	Kontrollgruppe (n = 44)	Patientengruppe (n = 44)
Geschlecht (männlich/weiblich)	17/27	17/27
Mittleres Alter (Jahre) ± Standardabweichung	39 ± 12	39 ± 12
Mittlerer BMI (kg/m²) ± Standardabweichung	23,6 ± 4	24,1 ± 3
Rauchen ³ (%)		
Nichtraucher / ehemalige Raucher	80	65
Gelegenheitsraucher	7	0
Regelmäßige Raucher	14	35
Familienstand (%)		
Ledig	36	40
Verheiratet	21	16
Geschieden	2	5
Verheiratet mit Kindern	21	14
Geschieden mit Kindern	0	12
Getrennt lebend	0	2
Getrennt lebend, mit Kindern	0	7
In einer Beziehung	14	2
In einer Beziehung mit Kindern	7	2
Schulabschluss (%)		
Hauptschule	2	16
Realschule	27	30
Gymnasium	71	54
Berufsausbildung (%)		
Kein Abschluss	0	12
In Ausbildung, abgeschlossene Lehre	55	51
Hochschulabschluss, Meisterprüfung	45	37

³ Bezüglich des Rauchverhaltens waren 10 der 44 depressiven Probanden nicht bereit, Angaben zu tätigen. Insofern verringerte sich ausschließlich in der Patientengruppe und ausschließlich in Bezug auf den Punkt „Rauchen“ die Probandenanzahl auf n = 34.

	Kontrollgruppe (n = 44)	Patientengruppe (n = 44)
<i>Gegenwärtige Beschäftigung (%)</i>		
<i>Nein (Arbeitslos, Pension)</i>	14	48
<i>Ja (Voll- und Teilzeit)</i>	86	52
<i>Psychische Erkrankungen in der Familie (%)</i>		
<i>Ja</i>	25	48
<i>Nein</i>	75	52
<i>Psychopharmaka (%)</i>		
<i>Keine Medikation</i>	100	9
<i>Antidepressivum (AD)</i>		48
<i>AD+Sedativum/Neuroleptikum/Lithium</i>		36
<i>Nur Neuroleptikum oder Sedativum</i>		7

Tabelle 7: Demographische und ausgewählte klinische Daten der Studienteilnehmer im Vergleich Kontroll- zu Patientengruppe

Insgesamt nahmen 88 Personen an der Studie teil – darunter 44 Patienten (17 Männer und 27 Frauen), bei denen gemäß DSM-IV-Kriterien eine Major Depression diagnostiziert wurde, und 44 gesunde Kontrollpersonen (ebenfalls 17 Männer und 27 Frauen). Patienten- und Kontrollgruppe wurden nicht nur hinsichtlich Geschlecht, sondern auch hinsichtlich des Alters 1:1 aufeinander abgestimmt.

3.2 Analyse von Gruppenunterschieden

Zur Analyse von Gruppenunterschieden zwischen Patienten- und Kontrollgruppe wurden normalverteilte Parameter mit dem 2-Stichproben Student's t-Test für unabhängige Stichproben untersucht, für nicht-normalverteilte Parameter wurde der Mann-Whitney-U-Test angewendet. Häufigkeitsverteilungen wurden mit dem Chi-Quadrat- bzw. Exaktem Test nach Fisher untersucht. Das Signifikanzniveau wurde auf 5% ($\alpha = 0,05$) festgelegt. Signifikante p-Werte ($p \leq 0,05$) wurden in Tabellen oder Grafiken in folgenden Kategorien hervorgehoben: $< 0,001 = ***$; $< 0,01 = **$; $0,01 - 0,05 = *$.

3.2.1 Soziodemographische und klinische Daten

In der Patientengruppe waren mit einem Anteil von 35% signifikant mehr „regelmäßige Raucher“ vertreten als in der Kontrollgruppe mit nur 14% „regelmäßigen Rauchern“ und 7% „Gelegenheitsrauchern“ ($p = 0,033$; Chi-Quadrat-Test):

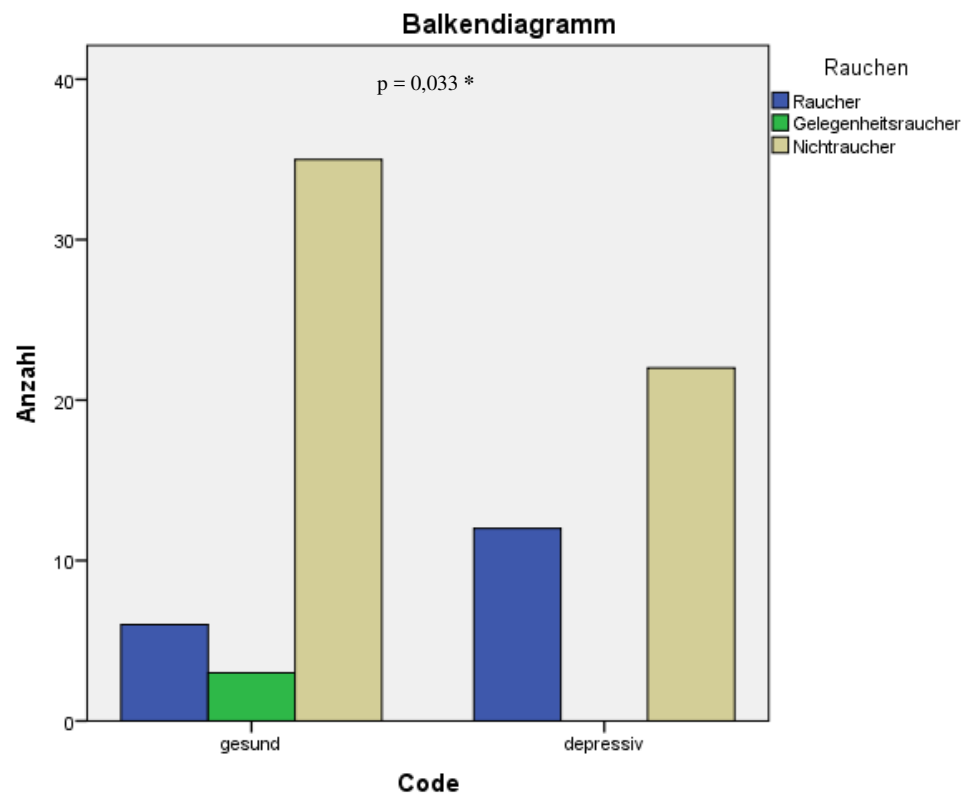


Abbildung 8: Balkendiagramm zur Darstellung der signifikanten Unterschiede im Rauchverhalten zwischen der gesunden Kontroll- und der depressiven Patientengruppe: In der Kontrollgruppe mit insgesamt 44 Personen waren 6 Probanden Raucher (= 14%), 3 Gelegenheitsraucher (= 7%) und 35 Probanden (= 80%) gaben an, nie geraucht zu haben bzw. damit aufgehört zu haben. Demgegenüber gaben 22 von 34 depressiven Studienteilnehmern an (= 65%), regelmäßig zu rauchen, 12 hatten damit aufgehört bzw. noch nie geraucht (= 35%). In der depressiven Gruppe gab es keine Gelegenheitsraucher. 10 der insgesamt 44 depressiven Studienteilnehmer waren nicht bereit, bzgl. ihres Rauchverhaltens Angaben zu machen. Insofern verringerte sich die Fallzahl in der Patientengruppe hier auf $n = 34$.

86% unserer gesunden Kontrollpersonen gingen zum Erhebungszeitpunkt einer beruflichen Beschäftigung nach, wohingegen nur 52% der depressiven Studienteilnehmer beschäftigt waren. Dieser Unterschied war mit $p = 0,01$ (Exakter Test nach Fisher) ebenfalls signifikant.

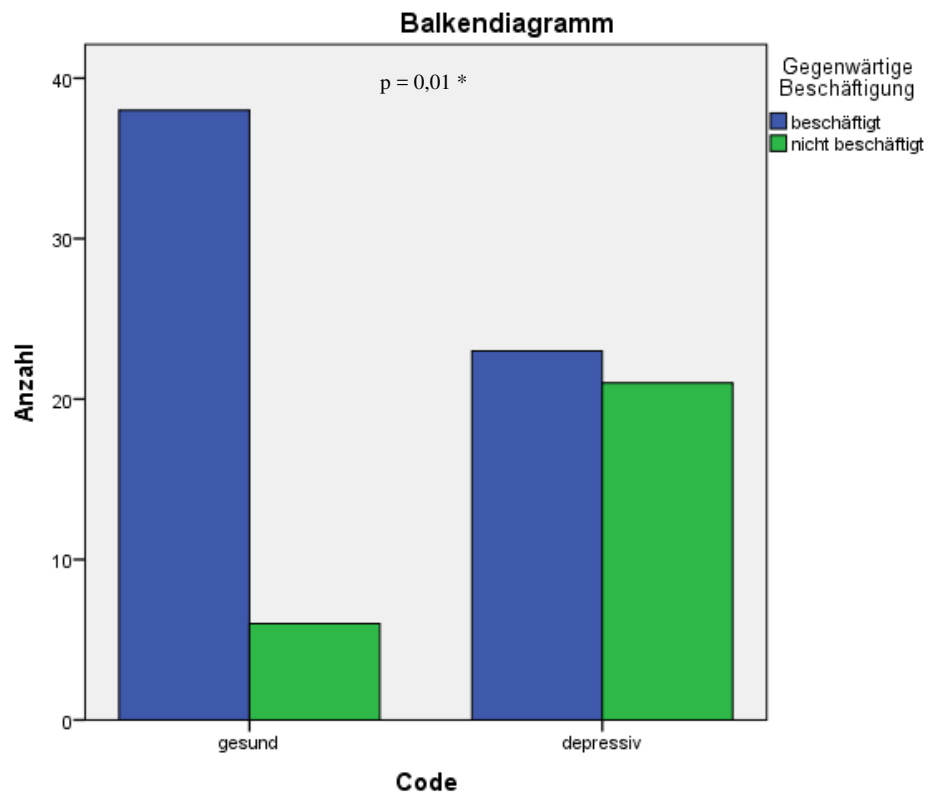


Abbildung 9: Balkendiagramm zur Darstellung des signifikanten Unterschiedes im „Gegenwärtigen Beschäftigungsgrad“ zwischen gesunden und depressiven Studienteilnehmern. 38 von 44 Studienteilnehmern aus der gesunden Kontrollgruppe (= 86%) gingen zum Erhebungszeitpunkt einer Beschäftigung nach. Im Vergleich dazu befanden sich lediglich 23 der 44 depressiven Probanden (= 52%) in einem Beschäftigungsverhältnis.

Außerdem konnten bei signifikant mehr depressiven Studienteilnehmern psychische Erkrankungen in der Familie aufgewiesen werden als bei gesunden Kontrollpersonen ($p = 0,045$; Exakter Test nach Fisher).

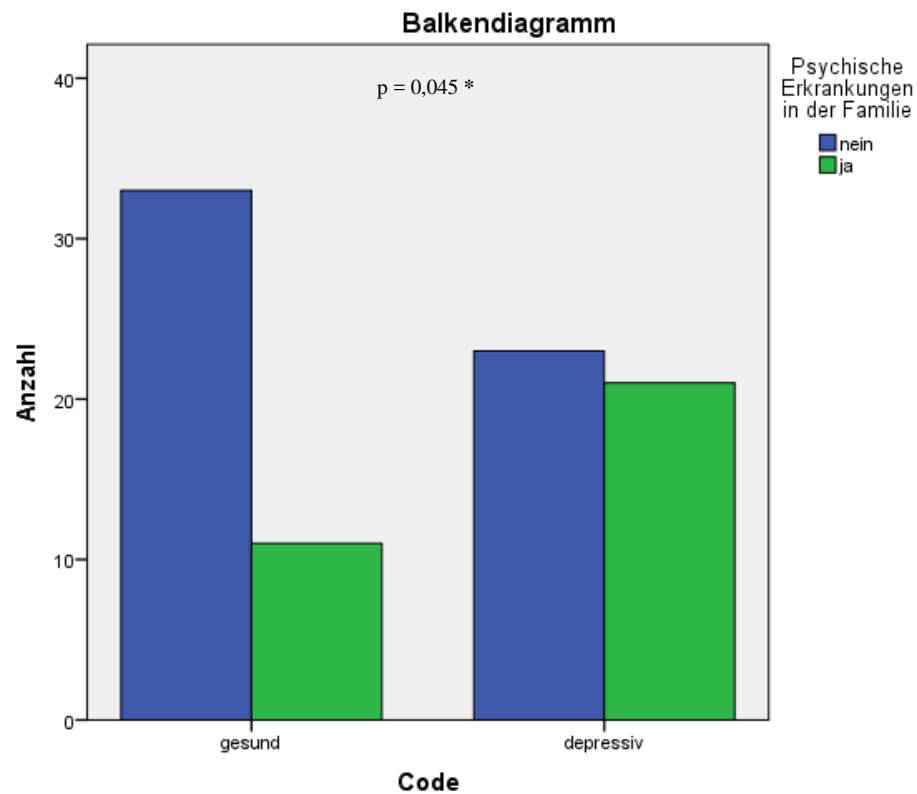


Abbildung 10: Balkendiagramm zur Darstellung des signifikanten Unterschiedes hinsichtlich des „Vorhandenseins psychischer Erkrankungen in der Familie“ zwischen gesunden und depressiven Studienteilnehmern. 33 der 44 gesunden Probanden wiesen eine negative Familienanamnese hinsichtlich psychischer Erkrankungen auf (= 75%), 11 (= 25%) hatten engere (Bluts-)Verwandte, die an einer psychischen Erkrankung leiden oder litten. In der depressiven Patientengruppe hingegen gaben 23 Probanden (= 52%) an, dass engere Verwandte psychische Erkrankungen aufwiesen, bei nur 21 depressiven Probanden (= 48%) war die Familienanamnese negativ.

Ausschließlich Patienten wurden einer antidepressiven medikamentösen Therapie unterzogen. Niemand aus der gesunden Probandengruppe nahm Antidepressiva ein, so dass der Unterschied mit $p < 0,001$ (Chi-Quadrat-Test) signifikant war.

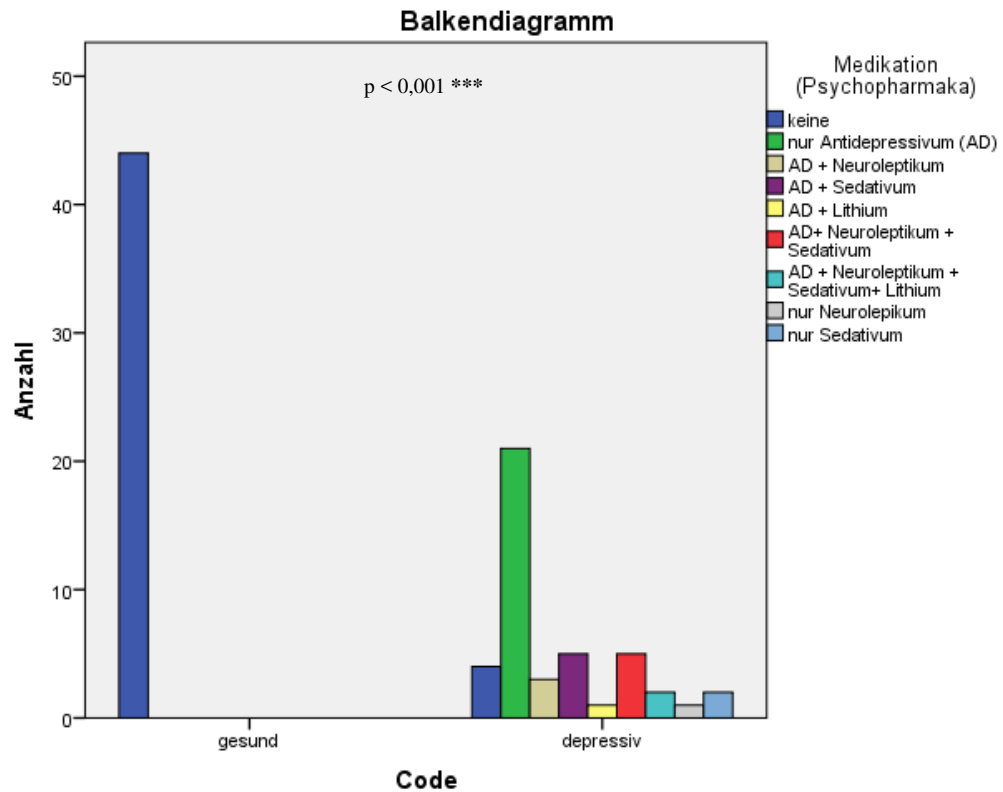


Abbildung 11: Balkendiagramm zur Darstellung des signifikanten Unterschiedes bzgl. der Einnahme von Psychopharmaka: Ausschließlich Probanden aus der Patientengruppe nahmen Psychopharmaka ein, keiner aus der gesunden Kontrollgruppe. Bei den depressiven Probanden nahmen lediglich 4 Probanden (= 9%) keinerlei Psychopharmaka ein und waren insofern „drug-naïv“. 21 depressive Probanden (= 48%) nahmen ausschließlich Antidepressiva ein, 16 (= 36%) kombinierten die Einnahme von Antidepressiva mit der Einnahme weiterer Psychopharmaka, lediglich 3 depressive Probanden (= 7%) nahmen nur Neuroleptika oder Sedativa (ohne Antidepressiva) ein. Insgesamt waren somit 37 von 44 depressiven Studienteilnehmern (= 84%) mit Antidepressiva behandelt. (AD = Antidepressivum).

In den übrigen Punkten – BMI ($p = 0,875$; Mann-Whitney-U-Test), Familienstand ($p = 0,064$; Chi-Quadrat-Test), Schulabschluss ($p = 0,057$; Chi-Quadrat-Test) und Berufsausbildung ($p = 0,116$; Chi-Quadrat-Test) – ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der depressiven und der gesunden Gruppe.

3.2.2 Psychometrische Fragebögen

3.2.2.1 Fragebögen – aktueller Stress

Die beiden das aktuelle Stresslevel darstellenden Fragebögen bzw. Skalen PSS und LTE-Q wiesen bezüglich ihrer Parameter keine Normalverteilung auf, so dass zum Gruppenvergleich zwischen depressiven und gesunden Studienteilnehmern der Mann-Whitney-U-Test verwendet wurde.

PSS-14

	Gruppe	n	Median	MW±SA	95%-KI		Min	Max	p
					Untergrenze	für MW Obergrenze			
PSS	Kontrollen	44	15	15,6 ± 7,4	13	18	2	34	< 0,001*** U-Test
	Patienten	43	36	35,2 ± 7,0	33	37	15	52	

Tabelle 8: Tabellarische Darstellung des signifikanten Unterschiedes bezüglich des mittleren PSS-14-Scores zwischen Patienten- und Kontrollgruppe. Dabei wiesen die Patienten mit einem Median von 36 PSS-Punkten im Vergleich zur Kontrollgruppe (mit einem Median von 15) ein signifikant erhöhtes Stresslevel auf. Ein Patient verweigerte die PSS-14-Befragung.

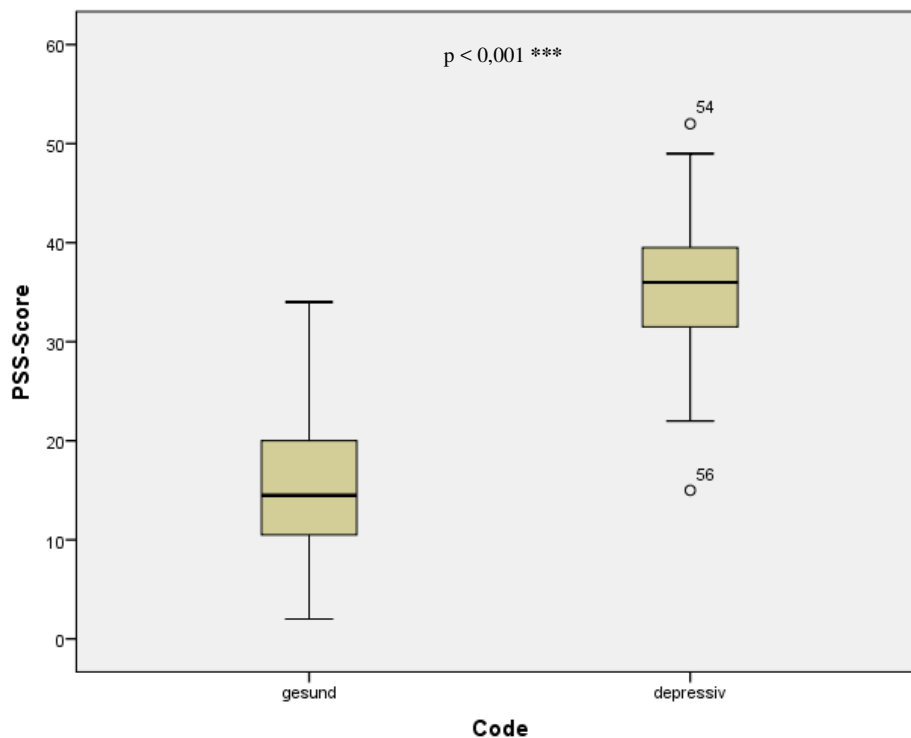


Abbildung 12: Box-Plots zur Darstellung der Unterschiede in den PSS-Scores zwischen depressiven und gesunden Studienteilnehmern. Depressive Probanden wiesen ein erhöhtes subjektiv wahrgenommenes Stresslevel auf – der Unterschied war mit $p < 0.001$ (Mann-Whitney-U-Test) signifikant.

LTE-Q

	Gruppe	n	Median	MW±SA	95%-KI für MW		Min	Max	p Test
					Untergrenze	Obergrenze			
LTE-Q	Kontrollen	44	1	1,1 ± 1,1	1	2	0	4	0,001** U-Test
	Patienten	42	2	2,7 ± 2,3	2	3	0	9	

Tabelle 9: Tabellarische Darstellung des signifikanten Unterschiedes bezüglich des mittleren LTE-Q-Scores zwischen Patienten- und Kontrollgruppe. Dabei wiesen Patienten mit einem Median von 2 LTE-Q-Punkten im Vergleich zu einem Median von 1 in der Kontrollgruppe signifikant mehr bedrohliche und stressproduzierende Ereignisse im letzten Jahr auf. Zwei Patienten verweigerten die LTE-Q-Befragung.

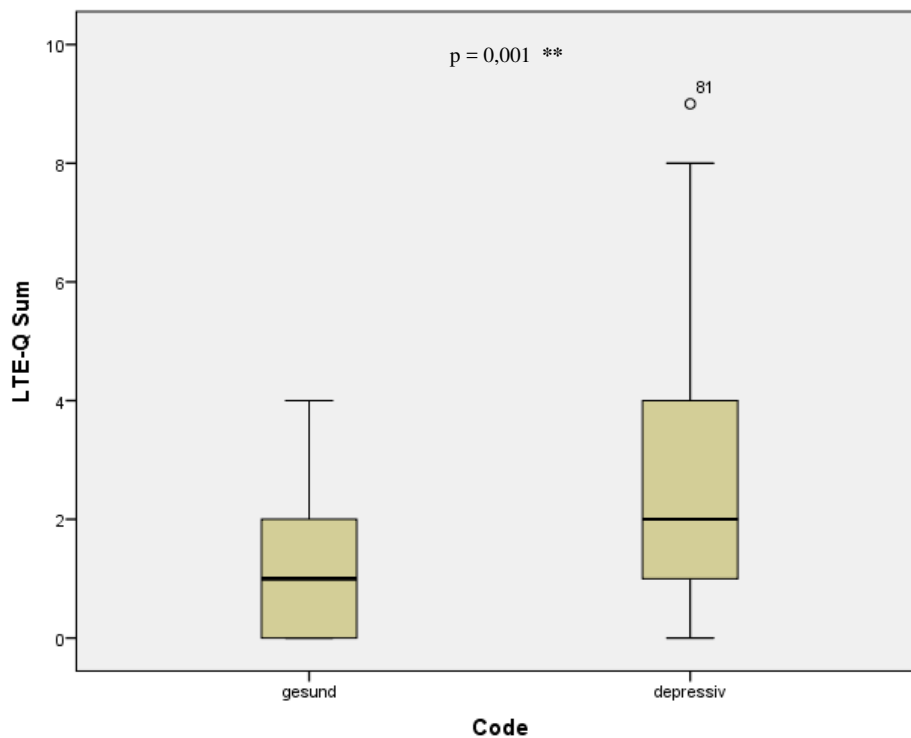


Abbildung 13: Box-Plots zur Darstellung der Unterschiede in den LTE-Q-Scores zwischen depressiven und gesunden Studienteilnehmern. Die Patientengruppe wies höhere Punkte-Level im „Life Threatening Experiences Questionnaire“ auf als die gesunde Kontrollgruppe, wobei der Unterschied mit $p = 0.001$ (Mann-Whitney-U-Test) signifikant war.

3.2.2.2 Chronischer („Lifetime-“) Stress / Kindheitstraumata

Zum Gruppenvergleich bezüglich der Häufigkeitsverteilungen in den CTQ-Angaben wurde der Chi-Quadrat-Test verwendet.

Patienten (n = 39)	<i>Emotionaler Missbrauch</i> <i>n (%)</i>	<i>Physischer Missbrauch</i> <i>n (%)</i>	<i>Sexueller Missbrauch</i> <i>n (%)</i>	<i>Emotionale Vernachlässigung</i> <i>n (%)</i>	<i>Physische Vernachlässigung</i> <i>n (%)</i>
<i>Nicht gegeben</i>	24 (62)	34 (87)	32 (82)	20 (51)	24 (62)
<i>Leicht</i>	11 (28)	2 (5)	2 (5)	15 (38)	9 (23)
<i>Moderat</i>	1 (3)	2 (5)	3 (8)	1 (3)	3 (8)
<i>Schwer</i>	3 (8)	1 (3)	2 (5)	3 (8)	3 (8)

Kontrollen (n = 44)	<i>Emotionaler Missbrauch</i> <i>n (%)</i>	<i>Physischer Missbrauch</i> <i>n (%)</i>	<i>Sexueller Missbrauch</i> <i>n (%)</i>	<i>Emotionale Vernachlässigung</i> <i>n (%)</i>	<i>Physische Vernachlässigung</i> <i>n (%)</i>
<i>Nicht gegeben</i>	36 (82)	43 (98)	42 (96)	33 (75)	40 (91)
<i>Leicht</i>	5 (11)	0 (0)	1 (2)	6 (14)	2 (5)
<i>Moderat</i>	2 (5)	1 (2)	0 (0)	3 (7)	2 (5)
<i>Schwer</i>	1 (2)	0 (0)	1 (2)	2 (5)	0 (0)

<i>p</i> (Chi-Quadrat-Test)	0,127	0,251	0,192	0,047*	0,01*
--------------------------------	-------	-------	-------	--------	-------

Tabelle 10: Tabellarische Darstellung der CTQ-Ergebnisse bezüglich des Vorhandenseins und dem Schweregrad traumatischer Erfahrungen in der Kindheit hinsichtlich der Aspekte „Emotionaler, Physischer und Sexueller Missbrauch“ sowie „Emotionale und Physische Vernachlässigung“ im Vergleich Patienten- zu Kontrollgruppe

Studienteilnehmern war es erlaubt, Mehrfachantworten zu geben, sollten mehrere Kategorien möglicher Kindheitstraumata auf eine Person zutreffen. 5 der 44 Teilnehmer aus der Patientengruppe verweigerten die Beantwortung dieses Fragebogens. Durch den Chi-Quadrat-Test konnte aufgezeigt werden, dass sich Patienten hinsichtlich der Kategorien „Emotionale Vernachlässigung in der Kindheit“ mit $p = 0,047$ und „Physische Vernachlässigung in der Kindheit“ mit $p = 0,01$ in signifikanter Weise von den gesunden Kontrollpersonen unterscheiden.

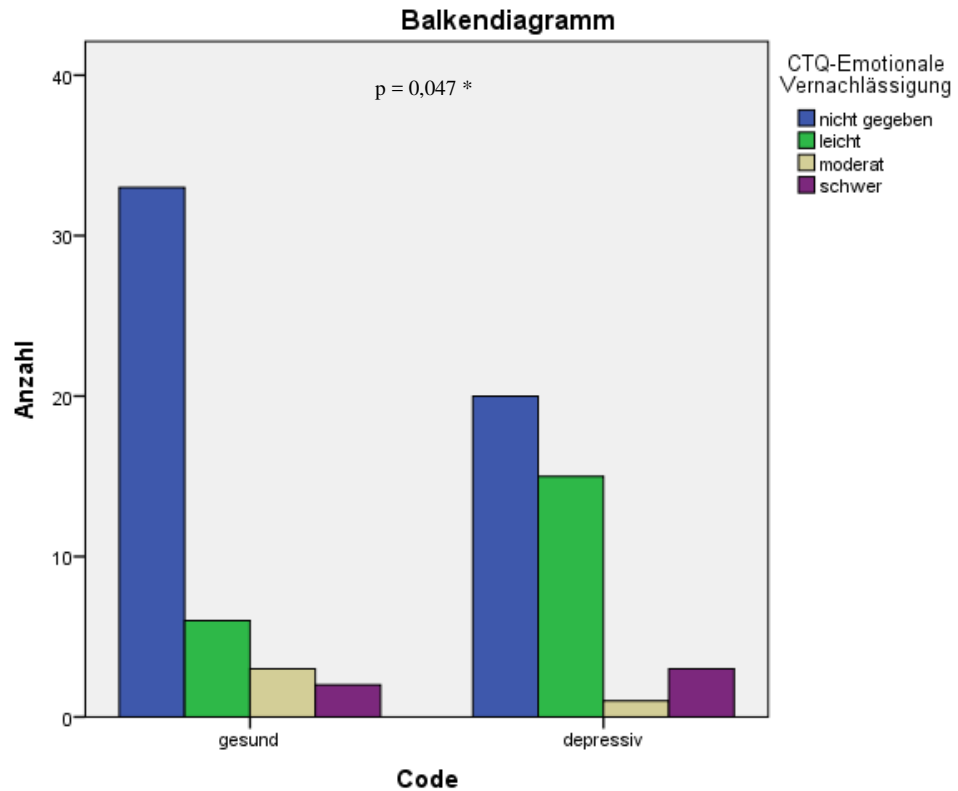


Abbildung 14: Balkendiagramm zur Darstellung der Unterschiede im Vorhandensein und im Schweregrad von emotionaler Vernachlässigung in der Kindheit zwischen Patienten- und Kontrollgruppe. Depressive Patienten berichteten über signifikant mehr traumatische Erfahrungen hinsichtlich dieses Aspektes von Vernachlässigung in der Kindheit als die gesunden Kontrollpersonen ($p = 0,047$; Chi-Quadrat-Test).

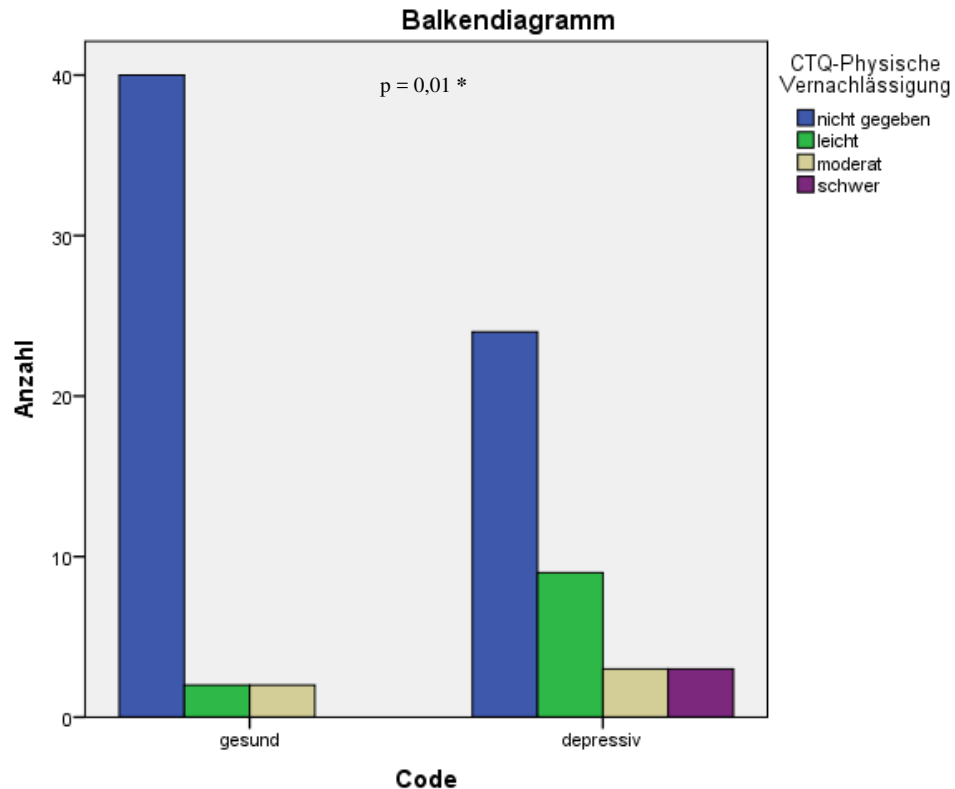


Abbildung 15: Balkendiagramm zur Darstellung der Unterschiede im Vorhandensein und im Schweregrad von physischer Vernachlässigung in der Kindheit zwischen Patienten- und Kontrollgruppe. Depressive Patienten berichteten über signifikant mehr traumatische Erfahrungen hinsichtlich dieses Aspektes von Vernachlässigung in der Kindheit als die gesunden Kontrollpersonen ($p = 0,01$; Chi-Quadrat-Test).

3.2.2.3 Depressions-Rating-Skalen

	Gruppe	n	Median	MW±SA	95%-KI für MW		Min	Max
					Untergrenze	Obergrenze		
HAMD	Patienten	43	18	18,9 ± 6,4	17	21	8	37
MADRS	Patienten	44	25	25,6 ± 7,4	23	28	12	48
IDS-C	Patienten	42	30	31,1 ± 9,4	28	34	17	56

Tabelle 11: Ergebnisse der „Hamilton Rating Scale for Depression“ (HAMD), „Montgomery-Asberg Depression Rating Scale“ (MADRS) und des „Inventars depressiver Symptome“ (IDS-C) zur Beurteilung des Schweregrades der Depression in der Patientengruppe. Die Mittelwerte ± Standardabweichung von 18,9 ± 6,4 in der HAMD-Skala, 25,6 ± 7,4 in der MADRS-Skala und 31,1 ± 9,4 in der IDS-C-Skala entsprechen dem Ausprägungsgrad einer mittelschweren Depression in der Patientengruppe.

Ein Patient wurde ausschließlich mit der MADRS-Skala beurteilt, bei einem weiteren fehlt der IDS-C-Score, so dass sich entsprechend verringerte Fallzahlen ergaben. Der mittlere HAMD-Score belief sich auf 18,9 Punkten, was einer mittelschweren Depression entspricht. Die maximal erreichte Punktzahl ist 37 (schwere Depression), die minimale 8 (leichte Depression). Dies stimmt überein mit den Ergebnissen der MADRS-Skala, deren Mittelwert bei 25,6 liegt (mittelschwere Depression), die maximale Punktzahl beläuft sich hier auf 48 (schwere Depression), die minimale auf 12 (leichte Depression). Der mittlere IDS-C-Score liegt bei 31,1 – entsprechend einer mittelschweren Depression. Hier liegt das Maximum bei 56 (extrem schwere Depression), das Minimum bei 17 Punkten (leichte Depression). Die Parameter aller Rating-Skalen waren normalverteilt.

3.2.3 Immunparameter

3.2.3.1 CRP-Isoformen

Bei den nicht-normalverteilten Parametern pCRP, mCRP und deren pCRP/mCRP-Ratio wurde der Mann-Whitney-U-Test zum Gruppenvergleich verwendet. Bei einigen Plasmaproben konnten die pCRP- und mCRP-Konzentrationen nicht korrekt gemessen werden, so dass sich diesbezüglich geringere Fallzahlen ergaben.

Pentameres CRP (pCRP)

	<i>Gruppe</i>	<i>n</i>	<i>Median</i>	<i>MW±SA</i>	<i>95%-KI</i>	<i>für MW</i>	<i>Min</i>	<i>Max</i>	<i>p</i>
					<i>Untergrenze</i>	<i>Obergrenze</i>			<i>Test</i>
<i>pCRP</i> ($\mu\text{g/ml}$)	Kontrollen	35	0,36	$0,67 \pm 1,01$	0,32	1,01	0,02	4,74	0,473 <i>U-Test</i>
	Patienten	40	0,27	$0,74 \pm 1,19$	0,36	1,11	0,01	5,32	

Tabelle 12: Tabellarische Darstellung der pCRP-Ergebnisse: Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in den pCRP-Spiegeln zwischen Patienten- und Kontrollgruppe, mit $p = 0,473$ und einem Median von $0,36 \mu\text{g/ml}$ in der Kontroll- sowie einem Median von $0,27 \mu\text{g/ml}$ in der Patientengruppe (Mann-Whitney-U-Test).

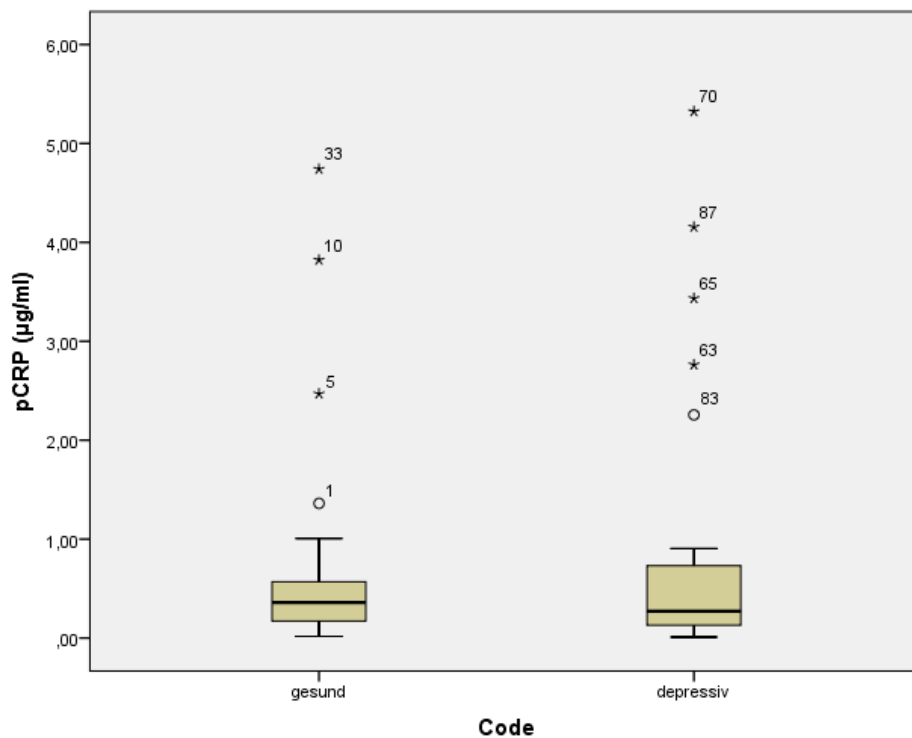


Abbildung 16: Box-Plot-Darstellung der pCRP-Plasmakonzentrationen in der Kontroll- und Patientengruppe. Auch hier ist ersichtlich, dass sich die beiden Gruppen diesbezüglich nicht erheblich voneinander unterscheiden.

Zwischen Patienten- und Kontrollgruppe konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der pCRP-Plasmakonzentration nachgewiesen werden ($p = 0,473$; Mann-Whitney-U-Test).

Monomeres CRP (mCRP)

	Gruppe	n	Median	MW±SA	95%-KI Untergrenze	für MW Obergrenze	Min	Max	p
mCRP	Kontrollen	36	0,05	0,04 ± 0,01	0,05	0,05	0,02	0,08	0,814
(µg/ml)	Patienten	41	0,04	0,05 ± 0,03	0,04	0,06	0,02	0,24	U-Test

Tabelle 13: Tabellarische Darstellung der mCRP-Ergebnisse: Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in den mCRP-Spiegeln zwischen Patienten- und Kontrollgruppe, mit $p = 0,814$ und einem Median von 0,05 µg/ml in der Kontroll- sowie einem Median von 0,04 µg/ml in der Patientengruppe (Mann-Whitney-U-Test).

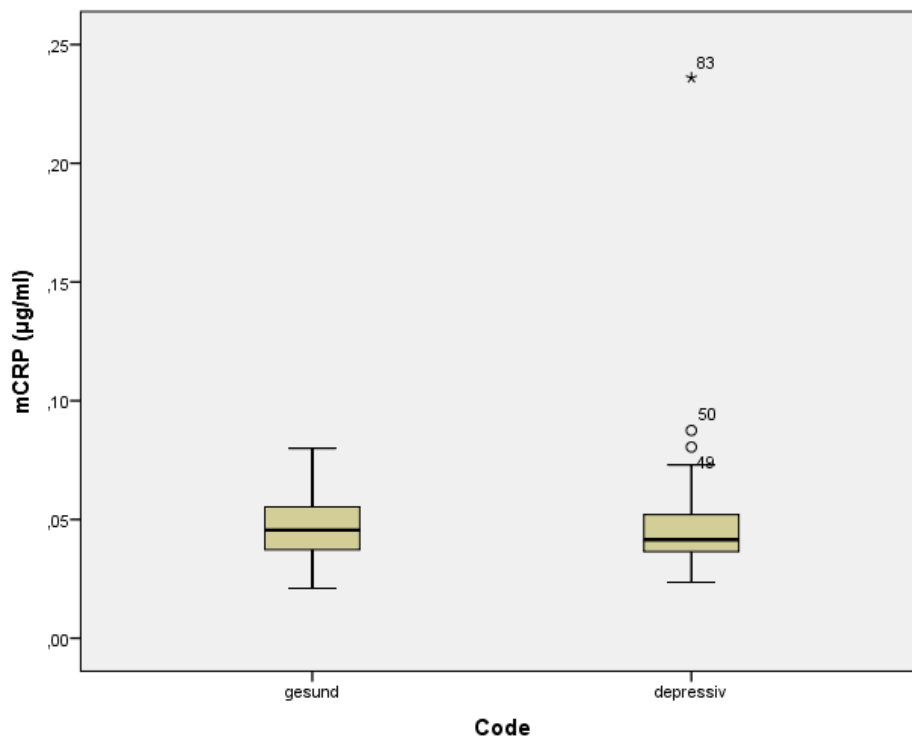


Abbildung 17: Box-Plot-Darstellung der mCRP-Plasmakonzentrationen in der Kontroll- und Patientengruppe. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen ist nicht signifikant.

Auch bezüglich des mCRP-Serumspiegels konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten- und Kontrollgruppe festgestellt werden ($p = 0,814$; Mann-Whitney-U-Test).

pCRP/mCRP-Ratio

	Gruppe	n	Median	MW±SA	95%-KI Untergrenze	für MW Obergrenze	Min	Max	p Test
pCRP/ mCRP	Kontrollen	35	7,9	15,1 ± 21,9	7,8	22,6	0	84,9	0,472 U-Test
	Patienten	40	6,1	18,8 ± 36,7	7,2	30,4	0	146,1	

Tabelle 14: Tabellarische Darstellung der pCRP/mCRP-Ergebnisse: Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in den pCRP/mCRP-Ratios zwischen Patienten- und Kontrollgruppe, mit $p = 0,472$ und einem Median von 7,9 in der Kontroll- sowie einem Median von 6,1 in der Patientengruppe (Mann-Whitney-U-Test).

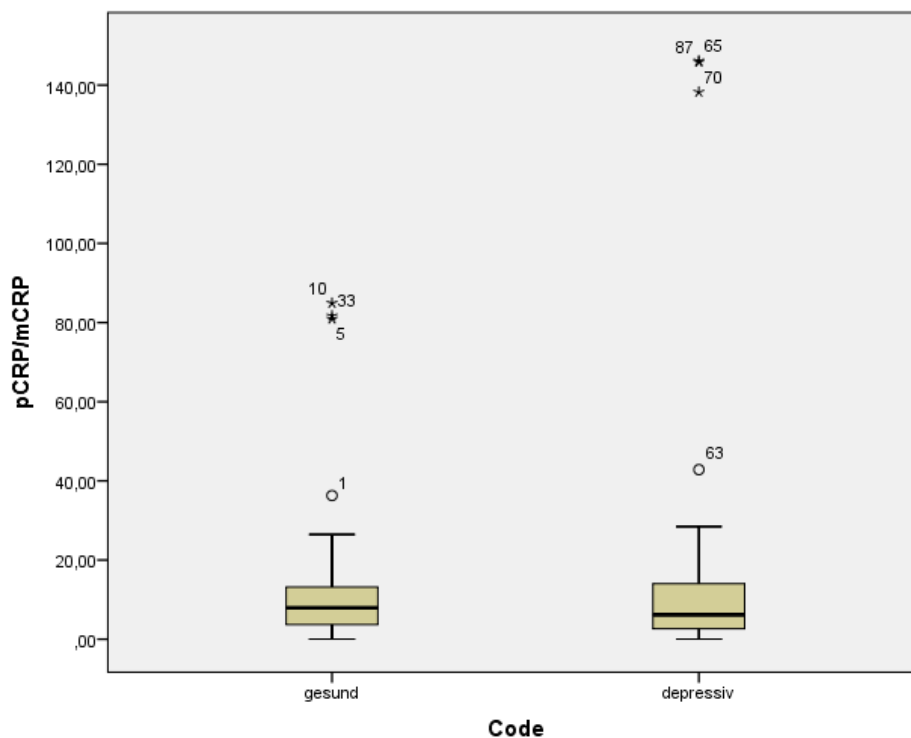


Abbildung 18: Box-Plot-Darstellung der pCRP/mCRP-Ratio der Kontroll- im Vergleich zur Patientengruppe. Es ergaben sich diesbezüglich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

Hinsichtlich der pCRP/mCRP-Ratio ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten- und Kontrollgruppe ($p = 0,472$; Mann-Whitney-U-Test).

3.2.3.2 Zytokine

Die Verteilung der Parameter IL-6, IL-10 und TNF α weicht nach dem Kolmogorov-Smirnov-Test in signifikanter Weise von der Normalverteilung ab ($p > 0,05$), so dass hier der Mann-Whitney-U-Test zum Gruppenvergleich verwendet wurde.

IL-6

	Gruppe	n	Median	MW \pm SA	95%-KI für MW		Min	Max	p
					Untergrenze	Obergrenze			
IL-6 (pg/ml)	Kontrollen	44	0,9	1,1 \pm 0,7	0,9	1,3	0,3	3,1	0,012* U-Test
	Patienten	44	1,5	1,9 \pm 1,4	1,4	2,3	0,4	6,5	

Tabelle 15: Tabellarische Darstellung des signifikanten Unterschiedes bezüglich der IL-6-Serumkonzentrationen zwischen Kontroll- und Patientengruppe. Dabei wies die Kontrollgruppe mit einem Median von 0,9 pg/ml signifikant niedrigere IL-6-Spiegel auf als die Patientengruppe, deren Median sich auf 1,5 pg/ml beläuft. Der Unterschied war mit $p = 0,012$ signifikant (Mann-Whitney-U-Test).

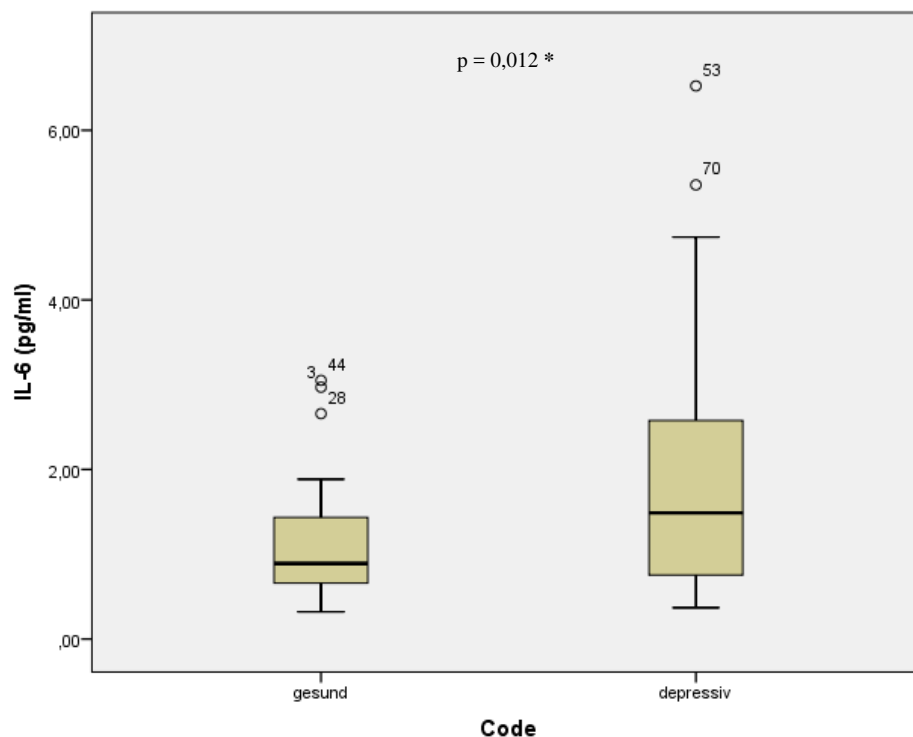


Abbildung 19: Box-Plot-Darstellung der signifikanten Unterschiede in den IL-6-Spiegeln zwischen Patienten- und Kontrollgruppe. Die Patientengruppe wies signifikant höhere IL-6-Spiegel auf als die gesunde Kontrollgruppe.

Patienten unterschieden sich in ihren IL-6-Spiegeln signifikant von den Kontrollpersonen ($p = 0,012$; Mann-Whitney-U-Test).

IL-10

	<i>Gruppe</i>	<i>n</i>	<i>Median</i>	<i>MW±SA</i>	<i>95%-KI für MW</i>		<i>Min</i>	<i>Max</i>	<i>p</i>
					<i>Untergrenze</i>	<i>Obergrenze</i>			<i>Test</i>
IL-10 (pg/ml)	Kontrollen	44	0,7	2,5 ± 7,6	0,2	4,8	0,7	48,5	< 0,001***
	Patienten	44	1,1	1,8 ± 3,7	0,7	2,9	0,7	25,5	<i>U-Test</i>

Tabelle 16: Tabellarische Darstellung der signifikanten Unterschiede zwischen Patienten- und Kontrollgruppe bezüglich der IL-10-Spiegel. Mit einem Median von 0,7 pg/ml weist die Kontrollgruppe signifikant ($p < 0,001$) niedrigere IL-10-Spiegel auf als die Patientengruppe, deren Median sich auf 1,1 pg/ml beläuft (Mann-Whitney-U-Test).

Hinsichtlich der IL-10-Spiegel konnten signifikante Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollpersonen festgestellt werden ($p < 0,001$), die sich entsprechend des Mann-Whitney-U-Tests bei nicht-normalverteilten Parametern am Median bemessen [237]. Dabei wies die depressive Patientengruppe mit einem Median von 1,1 pg/ml signifikant höhere IL-10-Spiegel auf als die gesunde Kontrollgruppe mit einem Median von 0,7 pg/ml. Die Tatsache, dass der IL-10-Mittelwert sowie die Standardabweichung ($MW \pm SA$) in der Kontrollgruppe mit $2,5 \pm 7,6$ pg/ml höher ist als derjenige der Patientengruppe ($1,8 \pm 3,7$ pg/ml) liegt insbesondere an der Existenz extremer Ausreißer vor allem in der Kontrollgruppe.

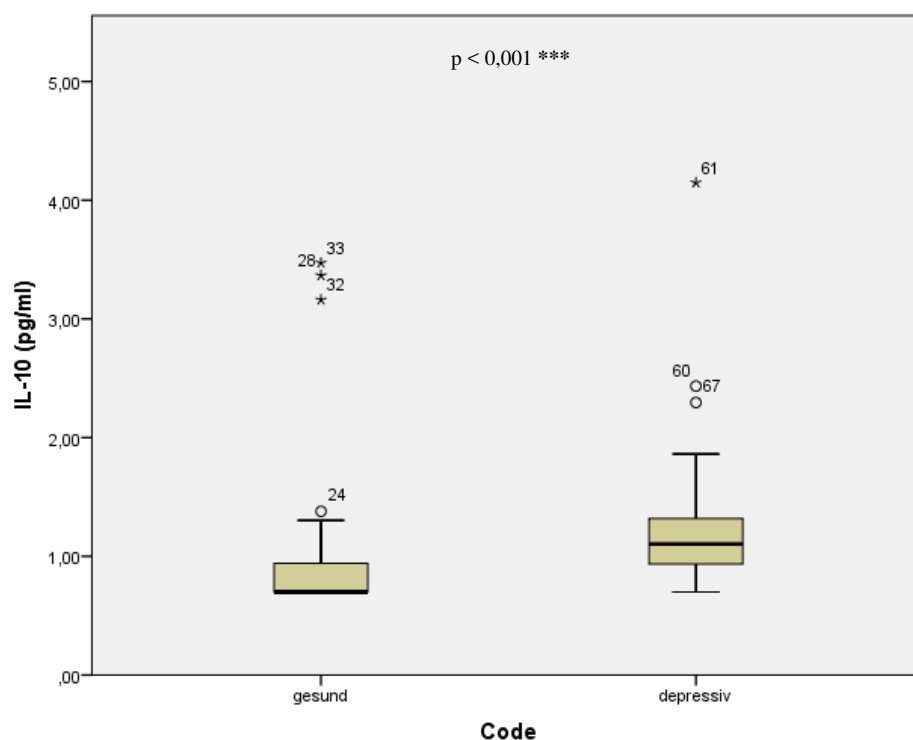


Abbildung 20: Box-Plot-Darstellung der signifikanten Unterschiede in den IL-10-Spiegeln zwischen Patienten- und Kontrollgruppe. Die Patientengruppe wies signifikant höhere IL-10-Spiegel auf als die gesunde Kontrollgruppe.

TNF α

	Gruppe	n	Median	MW \pm SA	95%-KI Untergrenze	für MW Obergrenze	Min	Max	p Test
TNFα (pg/ml)	Kontrollen	44	1,2	1,7 \pm 1,6	1,2	2,2	0,7	10,9	0,425
	Patienten	44	1,3	2,0 \pm 2,7	1,2	2,8	0,6	16,5	U-Test

Tabelle 17: Tabellarische Darstellung der TNF α -Ergebnisse: Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in den TNF α -Spiegeln zwischen Patienten- und Kontrollgruppe, mit $p = 0,425$ und einem Median von 1,2 pg/ml in der Kontroll- sowie einem Median von 1,3 pg/ml in der Patientengruppe (Mann-Whitney-U-Test).

Zwischen der Patienten- und der Kontrollgruppe ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in den TNF α -Serumspiegeln ($p = 0,425$; Mann-Whitney-U-Test).

3.2.4 Tryptophanstoffwechselprodukte (TRYCATs)

Auch TRYCATs und deren Ratios wurden anhand des Kolmogorov-Smirnov-Tests (Signifikanzkorrektur nach Lilliefors) auf Normalverteilung getestet. Gruppenunterschiede bezüglich normalverteilter Parameter (TRP, KYN, 3-HAA, 3-HK/KYN) wurden mit dem 2-Stichproben Student's t-Test für unabhängige Stichproben getestet, Gruppenunterschiede der nicht-normalverteilten Parameter (5-HIAA, KYNA, 3-HK, KYN/TRP, KYNA/KYN, KYNA/3-HK, 3-HAA/3-HK) anhand des Mann-Whitney-U-Tests. Im Folgenden werden nur noch die Box-Plots derjenigen Parameter aufgeführt, hinsichtlich derer signifikante Unterschiede zwischen der Patienten- und Kontrollgruppe aufzufinden waren ($p < 0,05$).

3.2.4.1 TRYCATs

	<i>Gruppe</i>	<i>n</i>	<i>Median</i>	<i>MW±SA</i>	<i>95%-KI</i>	<i>für MW</i>	<i>Min</i>	<i>Max</i>	<i>p</i>
					<i>Untergrenze</i>	<i>Obergrenze</i>			<i>Test</i>
TRP ($\mu\text{g/ml}$)	Kontrollen	44	11,4	11,7 ± 1,8	11,1	12,2	8,7	15,4	0,024* <i>t-Test</i>
	Patienten	44	10,3	10,7 ± 2,0	10,1	11,3	7,2	15,9	
KYN (ng/ml)	Kontrollen	44	680	660 ± 167	609	710	365	1154	0,303 <i>t-Test</i>
	Patienten	44	610	624 ± 157	576	671	351	979	
KYNA (ng/ml)	Kontrollen	44	18,7	20,9 ± 9,2	18,1	23,7	7,9	43,8	0,114 <i>U-Test</i>
	Patienten	42	22,9	24,7 ± 11,5	21,1	28,3	8,7	48,0	
3-HK (ng/ml)	Kontrollen	44	25,1	26,2 ± 5,8	24,4	27,9	16,6	41,8	0,158 <i>U-Test</i>
	Patienten	44	26,9	28,1 ± 6,9	25,9	30,2	11,5	47,2	
3-HAA (ng/ml)	Kontrollen	44	64,0	64,0 ± 16,7	58,9	69,0	35,8	95,0	0,835 <i>t-Test</i>
	Patienten	44	63,8	64,7 ± 17,2	59,5	70,0	38	124,2	
5-HIAA (ng/ml)	Kontrollen	44	39,2	43,1 ± 23,4	35,9	50,2	19,3	157,5	0,151 <i>U-Test</i>
	Patienten	44	30,4	42,7 ± 32,0	33,0	52,5	15,3	160,0	

Tabelle 18: Tabellarische Darstellung der TRYCAT-Konzentrationen im Serum depressiver Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen. Lediglich bezüglich TRP unterschieden sich diese beiden Gruppen mit $p = 0,024$ (*t-Test*) signifikant voneinander, wobei die Patientengruppe niedrigere TRP-Konzentrationen aufwies als die Kontrollgruppe.

Bei zwei Patienten konnte KYNA nicht korrekt gemessen werden, weshalb sich hier die Fallzahl entsprechend reduzierte. Der Mittelwert (\pm Standardabweichung) der TRP-Serumkonzentration betrug $11,7 (\pm 1,8) \mu\text{g/ml}$ bei gesunden Kontrollpersonen, in der depressiven Patientengruppe lediglich $10,7 \pm 2,0 \mu\text{g/ml}$. Der Unterschied war mit $p = 0,024$ (t-Test) signifikant. Bei allen übrigen Tryptophanstoffwechselprodukten konnte kein signifikanter Unterschied zwischen der Patienten- und Kontrollgruppe festgestellt werden.

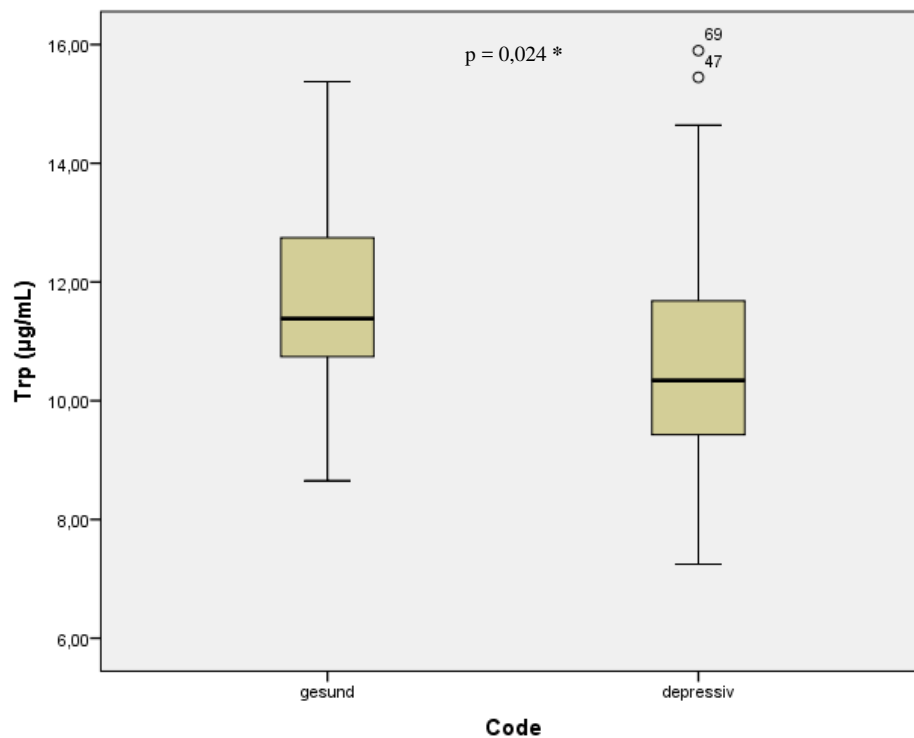


Abbildung 21: Box-Plot-Darstellung der signifikanten Unterschiede in den TRP-Serumspiegeln zwischen Patienten- und Kontrollgruppe. Die Patientengruppe wies mit $p = 0,024$ (t-Test) signifikant niedrigere TRP-Konzentrationen auf als die gesunde Kontrollgruppe.

3.2.4.2 TRYCAT-Ratios

	Gruppe	n	Median	MW±SA	95%-KI Untergrenze	für MW Obergrenze	Min	Max	p Test
KYN/TRP	Kontrollen	44	56,1	57,3 ± 15,9	52,4	62,1	34,3	128,0	0,542 U-Test
	Patienten	44	53,6	58,8 ± 13,9	54,5	63,1	36,5	91,3	
KYNA/ KYN * 1000	Kontrollen	44	28,3	32,0 ± 12,1	28,3	35,6	6,9	63,6	0,086 U-Test
	Patienten	42	39,9	41,8 ± 22,1	34,9	48,7	16,4	104,5	
KYNA/ 3-HK * 10	Kontrollen	44	7,1	8,2 ± 4,1	7,0	9,5	2,2	26,5	0,611 U-Test
	Patienten	44	8,2	8,8 ± 4,8	7,4	10,3	0	21,5	
3-HK/ KYN * 1000	Kontrollen	44	41,7	40,9 ± 8,4	38,3	43,4	24,0	62,7	0,009** t-Test
	Patienten	44	45,3	45,5 ± 7,8	43,1	47,9	26,9	69,4	
3-HAA/ 3-HK * 10	Kontrollen	44	24,3	25,2 ± 7,6	22,9	27,6	12,7	42,9	0,325 U-Test
	Patienten	44	21,6	24,7 ± 10,6	21,5	27,9	13,2	65,4	

Tabelle 19: Tabellarische Darstellung der TRYCAT-Ratios zum Vergleich von Patienten- und Kontrollgruppe. Lediglich bezüglich der 3-HK/KYN-Ratio ergaben sich mit $p = 0,009$ (t-Test) signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen, wobei die Patientengruppe eine höhere 3-HK/KYN-Ratio aufwies als die Kontrollgruppe. Bei der Patientengruppe lässt sich überdies eine Tendenz in Richtung erhöhte KYNA/KYN-Ratio vermuten, wobei sich der Unterschied mit $p = 0,086$ (U-Test) als nicht signifikant erwies.

Der Mittelwert ± Standardabweichung der 3-HK/KYN*1000-Ratio in der Kontrollgruppe belief sich auf $40,9 \pm 8,4$, in der Patientengruppe auf $45,5 \pm 7,8$. Der Unterschied war signifikant mit $p = 0,009$ (t-Test). Bezüglich der KYNA/KYN*1000-Ratio wiesen Patienten einen Mittelwert (± Standardabweichung) von $41,8 (\pm 22,1)$ auf. Bei gesunden Kontrollpersonen belief er sich im Vergleich dazu nur auf $32,0 (\pm 12,1)$. Dieser Unterschied war zwar nicht signifikant, lässt aber mit $p = 0,086$ eine entsprechende Tendenz vermuten. Bezüglich aller übrigen TRYCAT-Ratios ließen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen verzeichnen⁴.

⁴ Um unnötige Kommastellen zu vermeiden und somit ausreichende Leserlichkeit in den Tabellen zu gewährleisten, wurden einige TRYCAT-Ratios mit 10 bzw. 1000 multipliziert.

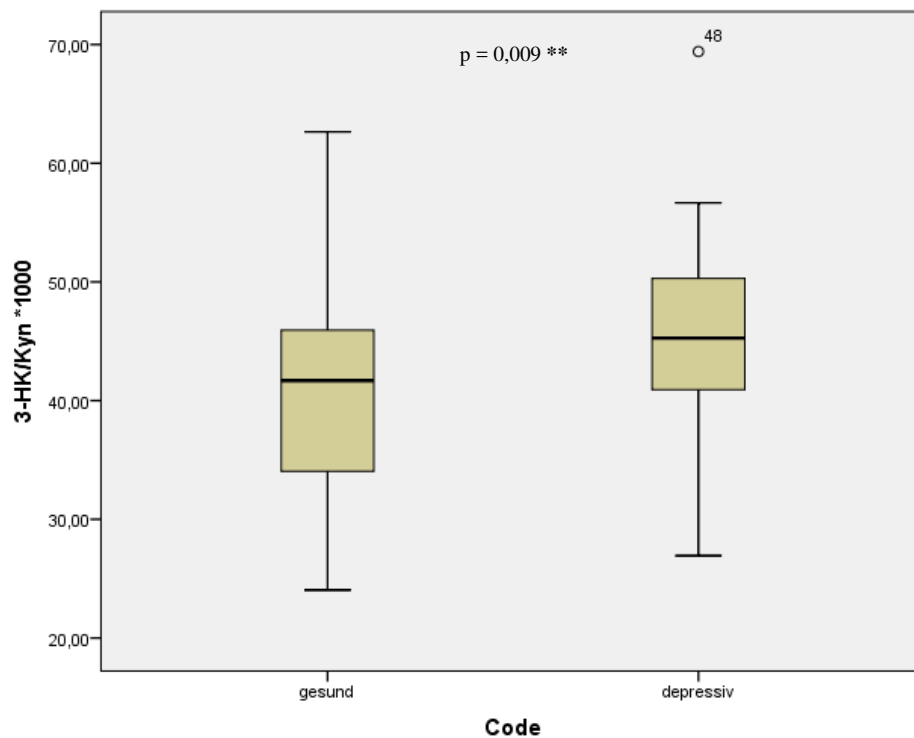


Abbildung 22: Box-Plots zur Darstellung des signifikanten Unterschiedes bezüglich der 3-HK/KYN-Ratio zwischen depressiven und gesunden Studienteilnehmern. Die Patientengruppe wies eine höhere Ratio auf als die gesunde Kontrollgruppe, wobei der Unterschied mit $p = 0,009$ (t-Test) signifikant war.

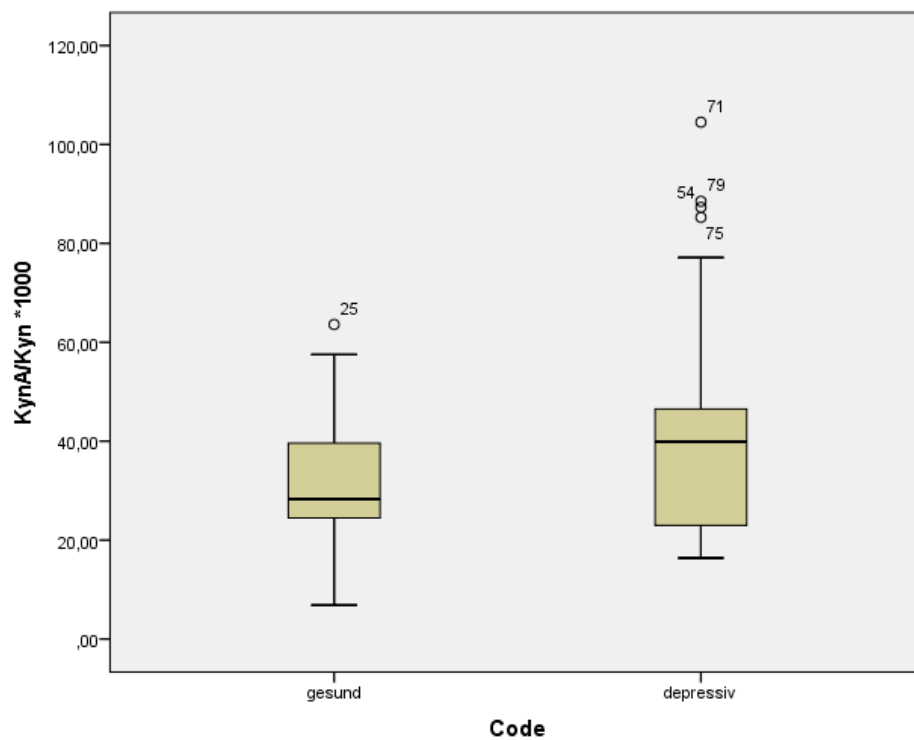


Abbildung 23: KYNA/KYN-Ratio-Box-Plots im Gruppenvergleich. Obwohl der Unterschied keine ausreichende Signifikanz erreichte, lässt sich doch eine Tendenz vermuten, die Patientengruppe wies eine höhere KYNA/KYN-Ratio auf als die Kontrollgruppe.

3.3 Korrelationsanalyse

Zur bivariaten Korrelationsanalyse der überwiegend nicht-normalverteilten Parameter wurde auf die Korrelationsanalyse nach Kendall zurückgegriffen, d. h. es wurde der Korrelationskoeffizient nach Kendall's Tau (τ) berechnet. Sie wurde für alle Studienteilnehmer in der Gesamtheit und zusätzlich jeweils für jede Untergruppe – Patientengruppe und Kontrollgruppe – separat durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde auch hier auf 5% ($\alpha = 0,05$) festgelegt. Signifikante p-Werte ($p \leq 0,05$) wurden in Tabellen oder Grafiken in folgenden Kategorien hervorgehoben: $< 0,001 = ***$; $< 0,01 = **$; $0,01 - 0,05 = *$. Im Folgenden werden bis auf wenige Ausnahmen nur die signifikanten Ergebnisse explizit erwähnt.

3.3.1 Korrelationen zwischen den Immunparametern

3.3.1.1 CRP-Isoformen und Zytokine

pCRP korreliert in der Gesamtgruppe signifikant positiv mit IL-6 ($\tau = 0,287$; $p < 0,001$). Auch nach separater Analyse der beiden Untergruppen bleibt dieser positive Korrelationszusammenhang erhalten – mit $\tau = 0,400$ ($p < 0,001$) in der Patientengruppe ist er dort allerdings stärker ausgeprägt als in der Kontrollgruppe ($\tau = 0,252$; $p = 0,033$).

mCRP hingegen zeigt keinerlei signifikante Korrelation hinsichtlich der gemessenen Zytokine, weder in der Gesamtgruppe noch in einer der beiden Untergruppen.

Die pCRP/mCRP-Ratio weist wiederum positive Korrelationen mit IL-6 auf – sowohl in der Gesamtgruppe ($\tau = 0,320$; $p < 0,001$) als auch in beiden Untergruppen (Patienten: $\tau = 0,473$; $p < 0,001$; Kontrollen: $\tau = 0,237$; $p = 0,042$).

3.3.1.2 Zytokine untereinander

In der Gesamtgruppe korreliert das antiinflammatorische IL-10 in signifikant positiver Weise mit den beiden proinflammatorisch wirksamen Zytokinen IL-6 ($\tau = 0,214$; $p = 0,005$) und TNF α ($\tau = 0,176$; $p = 0,021$).

Untersucht man jedoch beide Untergruppen getrennt voneinander, bleiben diese positiven Korrelationszusammenhänge lediglich in der gesunden Kontrollgruppe vorhanden. Hier korreliert IL-10 ebenfalls signifikant positiv mit IL-6 ($\tau = 0,340$; $p = 0,003$) und mit TNF α ($\tau = 0,270$; $p = 0,019$).

Bei den depressiven Studienteilnehmern konnten keinerlei signifikante Korrelationen zwischen den verschiedenen Zytokinen festgestellt werden.

3.3.2 Korrelationen zwischen Immunparametern und TRYCATs

3.3.2.1 CRP-Isoformen und TRYCATs

In der **Gesamtgruppe** korreliert **pCRP** signifikant positiv mit der Ratio KYN/TRP ($\tau = 0,214$; $p = 0,007$), negativ mit der Ratio 3-HK/KYN ($\tau = -0,181$; $p = 0,022$). Sehr ähnlich verhält es sich mit der Ratio **pCRP/mCRP**, die ebenfalls positiv mit KYN/TRP ($\tau = 0,193$; $p = 0,013$) und negativ mit 3-HK/KYN ($\tau = -0,156$; $p = 0,044$) korreliert. mCRP weist hingegen keinerlei signifikante Korrelationen mit Tryptophanstoffwechselprodukten oder deren Ratios zueinander auf.

Betrachtet man jedoch beide Untergruppen getrennt voneinander, fallen folgende interessante Veränderungen in den CRP-Korrelationen auf:

In der gesunden **Kontrollgruppe** ergibt sich nur noch zwischen **pCRP** und 3-HK/KYN ein signifikant negativer Korrelationszusammenhang ($\tau = -0,244$; $p = 0,039$), die pCRP/mCRP-Ratio weist keine Korrelationen mehr mit den TRYCATs und deren Ratios auf. Auffällig ist allerdings, dass bei den gesunden Studienteilnehmern nun aber **mCRP** positiv mit 3-HK ($\tau = 0,230$; $p = 0,050$) korreliert.

Im Unterschied dazu weist in der **Patientengruppe** weder pCRP noch mCRP eine signifikante Korrelation mit den TRYCATs auf. Lediglich die Ratio **pCRP/mCRP** korreliert signifikant positiv mit KYN/TRP ($\tau = 0,220$; $p = 0,043$).

		<i>Korreliert positiv mit</i>	<i>Korreliert negativ mit</i>
<i>Gesamtgruppe</i>	pCRP	KYN/TRP $\tau = 0,214, p = 0,007$	3-HK/KYN $\tau = -0,181, p = 0,022$
	mCRP	-	-
	pCRP/mCRP	KYN/TRP $\tau = 0,193, p = 0,013$	3-HK/KYN $\tau = -0,156, p = 0,044$
<i>Kontrollgruppe</i>	pCRP	-	3-HK/KYN $\tau = -0,244, p = 0,039$
	mCRP	3-HK $\tau = 0,230, p = 0,050$	-
	pCRP/mCRP	-	-
<i>Patientengruppe</i>	pCRP	-	-
	mCRP	-	-
	pCRP/mCRP	KYN/TRP $\tau = 0,220, p = 0,043$	-

***Tabelle 20:** Tabellarische Darstellung der signifikanten Korrelationen der verschiedenen CRP-Isoformen bzw. der pCRP/mCRP-Ratio mit den jeweiligen TRYCATs bzw. TRYCAT-Ratios in der Gesamtgruppe und in den verschiedenen Untergruppen. Auffallend ist die positive Korrelation von mCRP mit dem neurodegenerativen 3-HK sowie die negative Korrelation von pCRP mit der ebenfalls in die neurodegenerative Richtung führende 3-HK/KYN-Ratio in der Kontrollgruppe. Bei den Patienten hingegen ergab sich lediglich eine positive Korrelation der pCRP/mCRP-Ratio mit dem sogenannten „Tryptophan-Breakdown-Index“, den die Ratio KYN/TRP widerspiegelt.*

3.3.2.2 Zytokine und TRYCATs

Weder in der Gesamt- noch in einer der beiden Untergruppen ergeben sich signifikante Korrelationen zwischen **IL-6** und TRYCATs bzw. deren Ratios.

Was **IL-10** betrifft, so korreliert dies signifikant negativ mit den TRP-Spiegeln der Studienteilnehmer ($\tau = -0,241$; $p = 0,002$), betrachtet man sie in ihrer Gesamtheit. In der Kontrollgruppe jedoch korreliert es ausschließlich signifikant positiv mit 3-HAA ($\tau = 0,348$; $p = 0,003$). Bei den depressiven Studienteilnehmern ergeben sich keinerlei signifikante TRYCAT-IL-10-Korrelationen.

TNF α weist lediglich in der Kontrollgruppe signifikante Korrelationen auf. Es korreliert positiv mit 3-HK/KYN ($\tau = 0,230$; $p = 0,028$), negativ mit TRP ($\tau = -0,257$; $p = 0,014$), 5-HIAA

($\tau = -0,209$; $p = 0,046$) und KYNA ($\tau = -0,302$; $p = 0,004$). Keine signifikanten Ergebnisse ergeben sich in der Patienten- sowie in der Gesamtgruppe.

3.3.3 Korrelationen zwischen Stress und Immunparametern/TRYCATs

3.3.3.1 LTE-Q

Betrachtet man die Gesamtheit aller Studienteilnehmer, so ergeben sich signifikant positive Korrelationen zwischen der LTE-Q-Summenzahl (und somit der Häufigkeit bedrohlicher Lebensereignisse in den letzten 12 Monaten) und pCRP/mCRP ($\tau = 0,189$; $p = 0,025$) sowie IL-6 ($\tau = 0,230$; $p = 0,004$). In der Kontrollgruppe konnte ein negativer Zusammenhang zwischen stressvollen Lebensereignissen (LTE-Q) und 3-HK/KYN ($\tau = -0,241$; $p = 0,038$) beobachtet werden. Bei den Patienten ergeben sich negative Korrelationen zwischen LTE-Q und IL-10 ($\tau = -0,224$; $p = 0,050$).

3.3.3.2 PSS

In der Gesamtgruppe bestehen signifikant positive Korrelationszusammenhänge zwischen dem Grad des subjektiv wahrgenommenen Stresslevels (PSS) und IL-6 ($\tau = 0,167$; $p = 0,024$) sowie IL-10 ($\tau = 0,171$; $p = 0,027$). Dagegen ergibt sich ein negativer Zusammenhang zwischen PSS und TRP ($\tau = -0,157$; $p = 0,034$). Unabhängig davon korreliert PSS in der Gesamtgruppe signifikant mit der LTE-Q-Summe ($\tau = 0,306$; $p < 0,001$). Untersucht man PSS-Korrelationen in beiden Gruppen getrennt voneinander, sind keine signifikanten Ergebnisse bezüglich Immunparameter und TRYCATs mehr aufzuweisen. Eine positive LTE-Q-PSS-Korrelation ist interessanterweise nur noch in der Patientengruppe zu beobachten ($\tau = 0,247$; $p = 0,032$).

3.3.3.3 CTQ

Sexueller Missbrauch korreliert in der Gesamtgruppe signifikant positiv mit pCRP ($\tau = 0,217$; $p = 0,025$), pCRP/mCRP ($\tau = 0,188$; $p = 0,049$), IL-6 ($\tau = 0,177$; $p = 0,047$), TNF α ($\tau = 0,176$; $p = 0,048$) und 5-HIAA ($\tau = 0,178$; $p = 0,046$). In der Kontrollgruppe indes korreliert sexueller Missbrauch nur noch positiv mit den Zytokinen TNF α ($\tau = 0,265$; $p = 0,035$) und IL-10 ($\tau = 0,342$; $p = 0,013$). Betrachtet man ausschließlich die Patientengruppe, bleiben lediglich die Korrelationen zwischen sexuellem Missbrauch in der Kindheit und den Parametern

pCRP ($\tau = 0,355$; $p = 0,010$), pCRP/mCRP ($\tau = 0,315$; $p = 0,020$) und 5-HIAA ($\tau = 0,285$; $p = 0,029$) signifikant.

Physische Vernachlässigung in der Kindheit steht in positiver Korrelation zu IL-6 – sowohl in der Gesamtgruppe ($\tau = 0,240$; $p = 0,006$) als auch in der Patientengruppe ($\tau = 0,316$; $p = 0,013$). Die Kontrollgruppe weist diesbezüglich keine signifikanten Korrelationen mit Immunparametern auf, zeigt aber einen negativen Korrelationszusammenhang zwischen physischer Vernachlässigung und KYN/TRP ($\tau = -0,254$; $p = 0,042$).

Zu **Emotionalem oder Physischem Missbrauch** sowie zu **Emotionaler Vernachlässigung** konnten bezüglich Immunparameter und TRYCATs keine signifikanten Korrelationen festgestellt werden.

3.3.4 Sonstige Korrelationen

In allen Gruppen steht der BMI in positiver Korrelation zu IL-6 (Gesamtgruppe: $\tau = 0,242$; $p = 0,001$; Kontrollgruppe: $\tau = 0,313$; $p = 0,003$; Patientengruppe: $\tau = 0,213$; $p = 0,044$). In der Patientengruppe korreliert der BMI aber zusätzlich noch positiv mit pCRP/mCRP ($\tau = 0,250$; $p = 0,023$), 3-HK ($\tau = 0,230$; $p = 0,029$) und KYN/TRP ($\tau = 0,215$; $p = 0,042$).

„Rauchen“ ist positiv assoziiert mit KYNA ($\tau = 0,189$; $p = 0,043$) und KYNA/KYN ($\tau = 0,213$; $p = 0,023$) in der Gesamtgruppe und mit mehreren traumatischen Erlebnissen in der Kindheit (Emotionaler Missbrauch: $\tau = 0,310$; $p = 0,006$; Emotionale Vernachlässigung: $\tau = 0,319$; $p = 0,004$ und Physische Vernachlässigung: $\tau = 0,458$; $p < 0,001$). In der Kontrollgruppe ergeben sich lediglich positive Assoziationen zwischen Rauchen und Physischer Vernachlässigung in der Kindheit ($\tau = 0,441$; $p = 0,003$), in der Patientengruppe ist Rauchen sowohl mit Physischer ($\tau = 0,428$; $p = 0,016$) und Emotionaler ($\tau = 0,417$; $p = 0,021$) Vernachlässigung in der Kindheit sowie dem MADRS-Score ($\tau = 0,311$; $p = 0,035$) assoziiert.

Betrachtet man lediglich die Patientengruppe, fällt eine negative Korrelation zwischen dem MADRS-Score und pCRP ($\tau = -0,234$; $p = 0,039$) sowie pCRP/mCRP ($\tau = -0,225$; $p = 0,045$) auf. Analog dazu korreliert der IDS-C-Score negativ mit pCRP ($\tau = -0,286$; $p = 0,011$) und pCRP/mCRP ($\tau = -0,273$; $p = 0,014$). Zwischen der Höhe der MADRS-, HAMD- und IDS-C-Scores und den verschiedenen Zytokinen sowie TRYCATs ergaben sich keinerlei weitere signifikante Korrelationen.

3.4 Regressionsanalysen

3.4.1 Multivariate Regressionsanalyse der CRP-Isoformen

pCRP, mCRP und pCRP/mCRP wurden einer alle anderen Parameter einschließenden multiplen Regressionsanalyse unterzogen, die mit dem Programm R (The R Project for Statistical Computing, www.r-project.org) durchgeführt wurde. In einem ersten Schritt wurde hierbei das Gesamtmodell gemäß dem Verfahren der „Backward-Elimination“ optimiert bzw. dezimiert. In einem zweiten Schritt wurden die verbliebenen Einzelparameter des dezimierten Modells auf Interdependenz untersucht.

Die Zielparameter wurden hierzu im Vorab logarithmiert, um eine Normalverteilungsannahme zu ermöglichen.

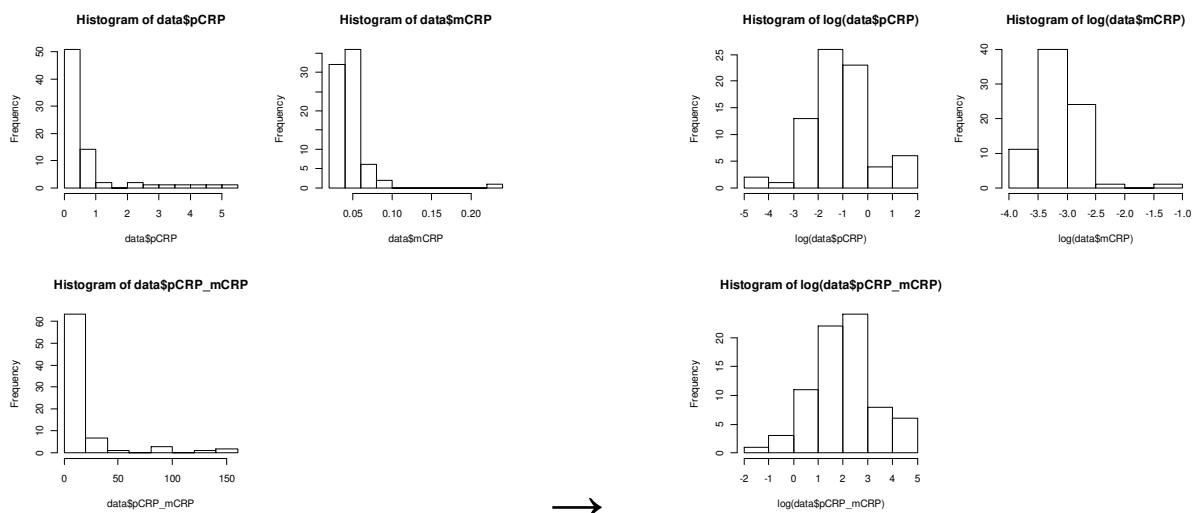


Abbildung 24: pCRP-, mCRP- und pCRP/mCRP-Histogramme - links unlogarithmiert und nicht normalverteilt, rechts nach Logarithmierung, um eine Normalverteilungsannahme zu ermöglichen, die für die Regressionsanalysen Voraussetzung ist.

Die multivariate Regressionsanalyse wurde sowohl in der Gesamtgruppe als auch in der Patienten- und Kontrollgruppe getrennt voneinander durchgeführt. Um nicht zu viele Parameter auszuschließen, wurde hier das Signifikanzniveau auf 10 % erhöht ($\alpha < 0,1$, d. h. $p \leq 0,1$ signifikant) und die p-Werte folgendermaßen kategorisiert: $p < 0,001 = ***$, $< 0,01 = **$, $< 0,05 = *$, $< 0,1 = \#$; im Folgenden werden nur statistisch signifikante Ergebnisse angezeigt.

3.4.1.1 Regressionsanalyse Gesamtdatensatz

Zielvariable: pCRP

Das Ergebnis ist eine Formel nach dem Schema: $y = a_1x_1 + a_2x_2 + \dots + a_nx_n + b$, wobei y die Zielvariable – in diesem Fall pCRP – darstellt und n die Anzahl der signifikanten Einflussparameter.

$$\text{pCRP} = 0,19 x_1 + 0,22 x_2 + 0,003 x_3 - 0,015 x_4 - 2,13$$

mit $x_1 = \text{Rauchen (p = 0,09 \#)}$
 $x_2 = \text{LTE-Q-Sum (p = 0,004**)}$
 $x_3 = \text{KYN (p = 0,005**)}$
 $x_4 = \text{3-HAA (p = 0,08 \#)}$
 $b = - 2,13 \text{ (p = 0,003**)}$

Nach Untersuchung auf Interdependenz⁵:

$$\text{pCRP} = f(\text{LTE-Q, KYN}) \text{ mit } p = 0,04^*$$

pCRP kann nach diesem Modell als Funktion von den in Wechselwirkungsbeziehung stehenden Parametern LTE-Q und KYN erklärt werden.

Für **mCRP** und **pCRP/mCRP** als Zielvariablen ließ sich kein signifikantes Modell finden.

⁵ Aufgrund der großen Menge an Parametern, die als mögliche Einflussfaktoren in das Startmodell aufgenommen wurden, konnten in der Modelloptimierung gemäß dem Prinzip der „Backward-Elimination“ nicht von Beginn an alle möglichen Wechselwirkungen zwischen den Parametern berücksichtigt werden, da das sehr leistungsstarke Programm R hier an seine Grenzen gestoßen ist. Aufgrund dieser Restriktion durch das Programm wurden mögliche Wechselwirkungen erst mit dem optimierten Modell untersucht.

3.4.1.2 Regressionsanalyse Kontrollgruppe

Zielvariable: pCRP

$$\text{pCRP} = 0,61 \text{ x } - 2,87, \text{ mit x = IL-6 (p = 0,048*)}$$

Für **mCRP** und **pCRP/mCRP** als **Zielvariablen** ließ sich in der Kontrollgruppe kein signifikantes Modell finden.

3.4.1.3 Regressionsanalyse Patientengruppe

Zielvariable: pCRP

$$\text{pCRP} = 0,55 \text{ x } - 2,69, \text{ mit x = IL-6 (p < 0,001***)}$$

Für **mCRP** und **pCRP/mCRP** als **Zielvariable** ließ sich auch in der Patientengruppe kein signifikantes Modell finden.

3.4.2 Logistische (binäre) Regressionsanalyse bzgl. depressiver Erkrankung

Die Depression wurde einer sämtliche Parameter einschließenden logistischen Regressionsanalyse unterzogen, die ebenfalls mit dem Programm R (The R Project for Statistical Computing, www.r-project.org) durchgeführt wurde. Dabei wurde wie auch bei der multivariaten Regressionsanalyse das Verfahren der „Backward-Elimination“ verwendet.

$$\begin{aligned} \text{Zielvariable} = \text{Code} = \text{Depression} &= 1,06 \text{ x } - 0,45, \\ \text{mit x} &= \text{Physische Vernachlässigung (p = 0,011)}. \end{aligned}$$

4 Diskussion

Die seit vielen Jahren etablierte Immunhypothese der Depression betont die bedeutende Rolle proinflammatorischer Prozesse in der Pathophysiologie der Depression. Sie liefert eine Vorstellung, inwiefern proinflammatorische Signale und Mediatoren Veränderungen in verschiedenen Neurotransmittersystemen und neuroaktiven Stoffwechselwegen bedingen, die in ihrem Zusammenspiel als physiologisches Korrelat der Depression angesehen werden können. Trotz dieser Erkenntnisse sind viele Mechanismen, die zu diesem proinflammatorischen Ungleichgewicht bei der Depression führen, noch unverstanden. Ziel dieser Arbeit ist es, mögliche Einflussfaktoren zu finden und in dieser Hinsicht insbesondere die verschiedenen Isoformen des C-reaktiven Proteins – pCRP und mCRP – einzubeziehen, da in der Depressionsforschung bislang primär nur auf die originäre, pentamere Form eingegangen wurde, nicht auf die potenziell proinflammatorisch wirksamere monomere Form. Darüber hinaus sollten vor diesem Hintergrund Assoziationen zwischen den biochemischen und klinischen/umweltbedingten Parametern aufgezeigt und die Probanden auf immunologische Ungleichgewichte und Imbalancen im Tryptophanstoffwechsel untersucht werden.

4.1 CRP und Depression

In unserer Studie konnten **weder bezüglich den pCRP- und mCRP-Spiegeln noch der pCRP/mCRP-Ratio signifikante Unterschiede** zwischen Patienten- und Kontrollgruppe aufgezeigt werden. Was die native, pentamere Form des CRPs betrifft, reiht sich unsere Studie somit in eine seit Jahrzehnten bestehende **kontroverse Diskussion bezüglich der potenziellen Assoziation von erhöhten CRP⁶-Spiegeln und dem Auftreten depressiver Störungen** ein:

Im Gegensatz zu unserem Ergebnis wurden in mehreren repräsentativen bevölkerungsbezogenen Querschnittsstudien **erhöhte CRP-Spiegel im Zusammenhang mit depressiven Episoden** festgestellt: So untersuchten beispielsweise Danner und Mitarbeiter über 6.000 Individuen zwischen 17 und 39 Jahren und verweisen insbesondere bei den männlichen Teilnehmern auf eine sehr starke Assoziation zwischen dem Vorhandensein einer „low-grade systemic inflammation“, welche am CRP bemessen wurde, und dem Vorkommen einer Major Depression [238]. Zu demselben Ergebnis gelangen Liukkonen und Mitarbeiter, die über 5.000

⁶ Gemeint ist hier das native pentamere CRP. Für die gesamte Arbeit gilt: CRP = pCRP. Handelt es sich um die monomere CRP-Isoform wird dies explizit herausgestellt als mCRP.

Teilnehmer untersuchten [239], sowie Wium-Andersen und Mitarbeiter, die über 73.000 Männer und Frauen zwischen 20 und 100 Jahren, die repräsentativ für die dänische Bevölkerung standen, in ihre Studie miteinbezogen [240]. Trotz der Tatsache, dass auch bei Frauen ein positiver Zusammenhang zwischen CRP und Depression festgestellt werden konnte, war dieser durchweg weniger stark ausgeprägt [241]. In unserer Studie stand der **Faktor „Geschlecht“ in keinem signifikanten Zusammenhang mit den CRP-Isoformen**. In Bezug auf die Depression wurde dieser mögliche Störfaktor insofern kontrolliert, als dass Kontroll- zu Patientengruppe hinsichtlich „Geschlecht“ 1:1 aufeinander abgestimmt wurden.

Konträr zu den eben genannten Studien allerdings stellen Bjerkeset und Mitarbeiter in ihrer Querschnittsstudie mit über 9.000 Teilnehmern fest, dass der positive Assoziationszusammenhang zwischen Depression und erhöhten CRP-Werten nicht mehr haltbar ist, sobald man bestimmte **Störvariablen**, allen voran den BMI sowie chronische Erkrankungen, vollständig ausbalanciert [242]. Auch Douglas und Mitarbeiter berichten, dass **nach Adjustierung des Faktors „BMI“ keine signifikanten Zusammenhänge zwischen Depression und CRP mehr festzustellen sind** [243]. In unserer Studie unterschieden sich die beiden Gruppen in ihren BMI-Werten zwar nicht signifikant voneinander und der BMI wies in keiner Gruppe signifikante Korrelationen mit pCRP oder mCRP auf, in allen Gruppen jedoch korrelierte er positiv und signifikant mit der Höhe der IL-6-Spiegel. IL-6 gilt als primärer Trigger der CRP-Produktion, doch interessanterweise ergaben sich nur in der Patientengruppe positive Zusammenhänge mit der pCRP/mCRP-Ratio und dem BMI. Darüber hinaus korreliert dieser ausschließlich in der Patientengruppe positiv mit der KYN/TRP-Ratio und 3-HK – was auf einen möglichen Einfluss dieses Parameters als intervenierende Variable unter pathophysiologischen (depressiven) Bedingungen hindeuten könnte. Allerdings ergaben sich diesbezüglich keinerlei signifikante Ergebnisse in den Regressionsanalysen. Somit liegt es nahe, den **Faktor „BMI“ in unserer Studie nicht als beeinflussenden Parameter** hinsichtlich der untersuchten CRP-Isoformen zu betrachten, da die CRP-Konzentrationen darüber hinaus in Patienten- und Kontrollgruppe keine quantitativen Unterschiede aufweisen – und dies **trotz** der Tatsache, dass der Faktor „BMI“ positiv mit erhöhten IL-6-Spiegeln korreliert.

Eine ähnlich große Bedeutung als „Störvariable“ scheint das Alter zu spielen. Almeida und Mitarbeiter untersuchten über 7.000 Männer über 70 Jahre und kommen zu dem Schluss, dass die positive Assoziation zwischen Depression und CRP-Konzentration insbesondere auf den

allgemein verringerten physischen Gesundheitszustand im Alter zurückzuführen ist und schreiben dem CRP keine signifikante Rolle im Entstehungsprozess und der Aufrechterhaltung der Depression zu [244]. In unserer Studie wurden depressive und gesunde Probanden im Alter zwischen 20 und 65 Jahren einbezogen und diesbezüglich 1:1 aufeinander abgestimmt. „Alter“ war in unserer Studie zwar nicht signifikant mit einer der CRP-Isoformen assoziiert, allerdings war es in signifikanter Weise positiv mit IL-6 ($\tau = 0,174$; $p = 0,018$) vergesellschaftet, welches als potenter Induktor von CRP gilt. Insofern könnte der **Faktor „Alter“** eine gewisse Rolle hinsichtlich erhöhter Immunaktivierung vor dem Hintergrund eines verringerten altersbedingten Gesundheitszustandes spielen, allerdings konnten weder Assoziationen zwischen weiteren Immunparametern und „Alter“ festgestellt werden noch spiegelt sich diese Vermutung in unseren CRP-Daten wider, da sich Patienten- und Kontrollgruppe nicht in ihren CRP-Spiegeln unterscheiden. Auch in den Regressionsanalysen zeigten sich diesbezüglich keinerlei signifikante Ergebnisse.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass **sich unsere ursprüngliche Hypothese**, die aufgrund eines hyperaktivierten proinflammatorischen Immunstatus bei Depression von erhöhten CRP-Spiegeln (insbesondere erhöhten proinflammatorisch wirksamen mCRP-Konzentrationen) ausging – **pCRP↑, mCRP↑↑, pCRP/mCRP↓** – **nicht bestätigen lässt**. Insofern bieten sich mCRP und pCRP aufgrund der fehlenden quantitativen Unterschiede nicht einmal als unspezifische „Biomarker“ für die Depression an.

Fehlende quantitative Unterschiede jedoch schließen funktionelle Unterschiede nicht aus. Oft spiegeln sich letztere in **Unterschieden in den Korrelationszusammenhängen** mit verschiedenen anderen relevanten Parametern wider, wobei nicht außer Acht gelassen werden darf, dass anhand von Korrelationen keine Ursache-Wirkungs-Beziehungen dargestellt, sondern die Richtung und Stärke linearer Zusammenhänge beschrieben werden.

Im Folgenden soll auf die in unserer Patientengruppe vorhandenen immunologischen Besonderheiten und Auffälligkeiten im Tryptophanstoffwechsel sowie auf potentiell bedeutende Unterschiede in den Korrelations- und Regressionsanalysen eingegangen werden, um so u. a. möglicherweise eine Erklärung für die fehlenden quantitativen Unterschiede hinsichtlich der CRP-Isoformen herausfinden zu können.

4.2 Immunparameter

4.2.1 CRP-Isoformen und Zytokine

In allen Gruppen korrelieren pCRP und die Ratio pCRP/mCRP in signifikant positiver Weise mit IL-6. Da IL-6 einen der stärksten Stimulatoren für die Expression des Akute-Phase-Proteins CRP darstellt [56, 163], scheint dieser Zusammenhang mehr als plausibel – auffallend jedoch ist, dass sich diese Korrelationen in ihrer Stärke und Signifikanz innerhalb der verschiedenen Untergruppen unterscheiden. So weist die **Patientengruppe stärkere und signifikantere lineare Zusammenhänge zwischen IL-6 und pCRP** ($\tau = 0,400$; $p < 0,001$) bzw. pCRP/mCRP ($\tau = 0,473$; $p < 0,001$) **auf als die Kontrollgruppe** (pCRP: $\tau = 0,252$; $p = 0,033$; pCRP/mCRP: $\tau = 0,237$; $p = 0,042$).

In einer umfassenden Meta-Analyse, die systematisch Daten aus veröffentlichten Pubmed- und PsycINFO-Datenbank-Artikeln von 1967 bis 2008 einschließt, stellen Howren und Mitarbeiter nicht nur positive Assoziationen zwischen CRP, IL-1 und IL-6 und der Depression fest, sondern postulieren sogar einen „dosis-abhängigen“ bidirektionalen Assoziationszusammenhang zwischen den Serumkonzentrationen der genannten Immunparameter und dem Auftreten einer Depression [245].

Obwohl in unserer Studie **kein signifikanter quantitativer pCRP-Unterschied zwischen Patienten- und Kontrollgruppe** aufgezeigt werden konnte, muss im Hinblick auf den **Unterschied in den pCRP-Korrelationen** in Erwägung gezogen werden, dass sich vor dem Hintergrund pathophysiologischer Vorgänge bei Depression potenziell **funktionelle Unterschiede** innerhalb und zwischen den Immunparametern ergeben könnten. Möglicherweise weisen Depressive durch ihren proinflammatorisch dominierten Immunstatus verstärkte Wechselwirkungen zwischen den Immunparametern auf, die sich in stärkeren und signifikanteren CRP-Korrelationen widerspiegeln.

Demgegenüber muss jedoch erwähnt werden, dass das gerade für seine proinflammatorischen Eigenschaften bekannte **mCRP in unserer Studie keinerlei Korrelation zu weiteren Immunparametern** aufweist, was hypothetisch zu erwarten gewesen wäre, geht man von einer proinflammatorischen Hyperaktivierung bei Depression aus.

4.2.2 Zytokine

In unserer Studie unterschieden sich die IL-6- und IL-10-Spiegel der depressiven Patientengruppe signifikant von denen der gesunden Kontrollgruppe, wohingegen sich für die TNF α -Spiegel keine Unterschiede ergaben.

Die Serumspiegel des überwiegend proinflammatorisch wirksamen Zytokins IL-6 waren bei den depressiven Studienteilnehmern im Vergleich zu den gesunden signifikant erhöht, was für eine **hyperaktivierte Immunantwort bei den depressiven Patienten** spricht. Die Serumspiegel des antiinflammatorischen Zytokins IL-10 jedoch waren bei den Patienten ebenfalls erhöht, was der Immunhypothese der Depression im Grunde widerspricht. Kubera allerdings berichtet ebenfalls über eine gesteigerte IL-10-Produktion bei Depression, was er als kompensatorische Maßnahme des Immunsystems bei erhöhter proinflammatorischer Aktivität ansieht [77].

Im Einklang dazu stehen zahlreiche Studien, denen zufolge depressive Erkrankungen mit relativ spezifischen dysregulativen Veränderungen verschiedener Immunkomponenten assoziiert sind: Neben einer erhöhten Anzahl von Monozyten und Lymphozyten im peripheren Blut depressiver Patienten [246, 247] ist insbesondere der **Anstieg proinflammatorischer Zytokine** bei Depression auffällig: So beschreiben Maes und Mitarbeiter [68, 69, 70] bei Depressiven erhöhte Spiegel des löslichen IL-2-Rezeptors (sIL-2R) im Vergleich zu Gesunden, was einen Anstieg der IL-2-Produktion widerspiegelt. Darüber hinaus stellten sie erhöhte Neopterin- und IFN γ - bei verminderten TRP-Spiegeln fest, wobei Neopterin einen empfindlichen Marker für die Aktivierung des Monozyten-Makrophagen-Systems darstellt [248]. Produkt dieser Aktivierung ist unter anderem **IL-6**. Obwohl IL-6 nicht zu den TH1-Zytokinen zählt und neben proinflammatorischen auch antiinflammatorische Effekte zeitigt, wirkt es stimulatorisch auf weitere Immunmediatoren wie dem CRP und dem PGE2 [38, 56, 163]. Erhöhte Serumspiegel an IL-6 bzw. dessen löslicher Rezeptoren (sIL-6R) wurden in zahlreichen Studien beschrieben [71, 249, 250] und stehen im Einklang mit unseren Studienergebnissen. Maes und Mitarbeiter sowie Schiepers und Mitarbeiter stellen sogar fest, dass der Schweregrad der klinischen Symptomatik einer Depression positiv mit dem Anstieg der proinflammatorischen Zytokin-konzentration, insbesondere IL-1 und IL-6 [72, 73] assoziiert ist. Über eine erhöhte Konzentration von IL-1, IL-2, IL-6 und IFN γ berichten auch Müller und Mitarbeiter [38, 74, 75].

Unsere Patienten wiesen signifikant erhöhte IL-6-Spiegel auf, was insofern im Einklang steht mit dem von zahlreichen Studien postulierten immunologischen Ungleichgewicht bei Depression – jedoch wiesen unsere Patienten auf der anderen Seite hinsichtlich **TNF α keinerlei signifikante Unterschiede** zu den gesunden Kontrollpersonen auf. Auch bezüglich der IL-10-Spiegel wären gemäß der Immunhypothese verringerte Konzentrationen im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe zu erwarten gewesen – die **Patienten wiesen aber signifikant höhere IL-10-Spiegel auf als die gesunden Studienteilnehmer**. Eine mögliche Erklärung für diese „Unstimmigkeiten“ in unseren Studienergebnissen könnte im Vorhandensein diverser immunmodulatorischer Störfaktoren gefunden werden, die im Folgenden näher beleuchtet werden.

4.2.3 Potenzielle immunmodulatorische „Störfaktoren“: Rauchen und Antidepressive Medikation

Rauchen

In unserer Studie unterscheiden sich depressive Patienten hinsichtlich ihres Rauchverhaltens in signifikanter Weise von den gesunden Kontrollpersonen. In der Patientengruppe gibt es einen höheren Anteil an „regelmäßigen Rauchern“ als in der Kontrollgruppe.

Pavlov und Mitarbeiter stellen in ihrem Konzept des „**Cholinergic Anti-inflammatory Pathways**“ eine neu entdeckte Funktion des efferenten Vagusnervs vor, der mit peripheren $\alpha 7$ -Untereinheiten nikotinerger Acetylcholinrezeptoren (nAChR- $\alpha 7$) interagiert. Diese werden von Makrophagen exprimiert und zeitigen antiinflammatorische Wirkungen [251]. Es handelt sich um einen neuronalen Mechanismus, der auf diesem Wege „reflexartig“ periphere Inflammation kontrolliert und inhibitiert [252]. Pavlov und Mitarbeiter stellten fest, dass Acetylcholin über einen posttranskriptionalen Mechanismus signifikant und konzentrationsabhängig die TNF α -Produktion in endotoxin-stimulierten humanen Makrophagen-Kulturen verringert. Auch In-Vivo-Versuche deuten auf eine direkte Rolle des efferenten Vagusnervs in der Regulation der TNF α -Produktion hin: So wiesen vagotomierte Ratten signifikant erhöhte TNF α -Spiegel im Serum und in der Leber auf, nachdem ihnen intravenös Endotoxin zugeführt wurde. Endotoxin-induzierte Leber- und Serum-TNF α -Spiegel verringerten sich demgegenüber nach gezielter elektrischer Stimulation des effereten Vagusnervs [251].

Van der Zanden und Mitarbeiter untersuchten vor diesem Hintergrund, ob sich bei Rauchern die damit wiederholte Nikotinexposition auf die Aktivität der immunmodulatorischen $\alpha 7$ -nikotinerger Acetylcholinrezeptoren (nAChR- $\alpha 7$) auswirkt. Bei Rauchern konnte eine erhöhte nAChR- $\alpha 7$ -Expression auf Monozyten festgestellt werden. Ferner wurde beobachtet, dass sich bei Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern die Potenz eines nAChR- $\alpha 7$ -Agonisten (GSK1345038A) zur Reduktion der TNF α -Serumkonzentration erhöht [253]. **Rauchen scheint somit einen Beitrag zur cholinergen antiinflammatorischen Immunmodulation zu leisten, der sich insbesondere in einer Reduktion der TNF α -Serumkonzentration äußert.** Im Einklang damit stehen Beobachtungen von Ferson und Mitarbeitern, die über verringerte Immunglobulin-Spiegel und verminderte Aktivität der Natürlichen Killerzellen bei Rauchern berichten [254].

Dies wäre eine mögliche Erklärung für die Tatsache, dass sich unsere „signifikant mehr rauchenden“ depressiven Patienten in ihren TNF α -Spiegeln nicht von den „signifikant weniger rauchenden“ Kontrollpersonen unterscheiden, obwohl dies gemäß der Immunologischen Depressionshypothese zu erwarten gewesen wäre. „Rauchen“ könnte insofern als kompensatorischer Mechanismus interpretiert werden, der in unserer depressiven Patientengruppe immunmodulatorische Wirkung zeitigt. Interessanterweise ist in unserer Studie „Rauchen“ positiv mit der Schwere der Depression – d. h. dem MADRS- bzw. dem IDS-C-Score – assoziiert, was ebenfalls für diese „kompensatorische Hypothese“ stehen würde. Scheinbar „müssen“ demnach höhergradig depressive Patienten mehr rauchen, um dem ihrer Depression zugrunde liegenden inflammatorischen Ungleichgewicht eine immunmodulierende Komponente entgegenhalten zu können.

Antidepressive Medikation

Eine weitere mögliche Erklärung für die nicht-vorhandenen Unterschiede in den pCRP-, mCRP- und TNF α -Konzentrationen zwischen Patienten und Kontrollpersonen könnte allerdings auch darin liegen, dass der Großteil der Patienten in unserer Studie einer antidepressiven Medikation unterzogen wurde. Nur 9,1% der hier untersuchten Patienten waren „drug-naïve“, also völlig frei von psychopharmakologischer Behandlung, 84% der Patienten wurden mit Antidepressiva behandelt.

O'Brien und Mitarbeiter untersuchten die Wirkung antidepressiver Medikation auf die CRP-Spiegel in zwei verschiedenen Studien. In der ersten Studie verglichen sie die CRP-Spiegel zwischen 32 mit SSRI behandelten depressiven Patienten und 20 gesunden Kontrollpersonen und konnten keinerlei quantitative Unterschiede feststellen. Trotz Behandlung mit einem Antidepressivum waren dabei nur 12 der 32 Patienten in einer euthymen Stimmungslage. In einer zweiten Studie wurden die CRP-Spiegel von 20 Patienten vor und nach SSRI-Behandlung untersucht. O'Brien und Mitarbeiter stellten hierbei fest, dass sich die CRP-Konzentrationen nach Behandlung mit dem Antidepressivum in signifikanter Weise verringerten. **Nach O'Brien geht eine Depression also mit erhöhten inflammatorischen Parametern einschließlich erhöhter CRP-Spiegel einher, wobei er antidepressiver Medikation antiinflammatorische Effekte zuschreibt, da diese einen CRP-Abfall bewirkt – und zwar völlig unabhängig, ob ein klinisches Ansprechen auf die Antidepressiva-Therapie hinsichtlich der Stimmungslage stattfindet oder nicht [255].**

O'Briens Schlussfolgerungen stehen **im Einklang mit unseren Studienergebnissen**. Auch in unserer Studie ergaben sich keinerlei Unterschiede in den CRP-Konzentrationen zwischen Patienten und Kontrollpersonen – und dies ebenfalls völlig unabhängig vom klinischen Ansprechen auf die antidepressive Medikation. Betrachtet man unsere Patientengruppe bzw. die Mittelwerte der Depressions-Rating-Skalen, so wiesen diese einen mittleren HAMD-Wert von $18,9 \pm 6,4$ (Mittelwert \pm Standardabweichung) einen mittleren MADRS-Score von $25,6 \pm 7,4$ und einen mittleren IDS-C-Punktwert von $31,1 \pm 9,4$ auf, was immer noch einer mittelschweren Depression entspricht. Insofern kann man davon ausgehen, dass sich hier nur eine teilweise antidepressive Wirkung einstellte, da sich die Patienten noch weit entfernt von einer euthymen Stimmungslage befanden – was sich aber nicht auf den **potenziellen CRP-Abfall durch die Antidepressiva-Therapie** auszuwirken schien.

Insofern muss man durchaus von **modulierenden Effekten antidepressiver Medikation ausgehen**, die sich einerseits auf die CRP-Konzentration, aber auch auf die Zytokinproduktion auswirken. Janssen und Mitarbeiter, die in ihrem psychoneuroimmunologischen Review die diesbezügliche Literatur der letzten 20 Jahre zusammenfassen, kommen zu dem Ergebnis, dass **Antidepressiva in der Lage wären, die ursprünglich erhöhten Zytokinspiegel bei depressiven Patienten größtenteils wieder zu normalisieren** – vor allem was die Zytokine $\text{TNF}\alpha$, $\text{IFN}\gamma$, IL-6 and IL-1 β betrifft. Allerdings waren derartig antiinflammatorische

Antidepressiva-Effekte nur bei „Respondern“ signifikant, nicht bei „Nonrespondern“ [256]. Da die Patienten in unserer Studie klinisch nur partiell auf antidepressive Therapie ansprachen, könnte dies möglicherweise erklären, warum sich nur ein Teil der Zytokin-Spiegel wieder anglich – in unserem Fall die TNF α -Spiegel, nicht jedoch die IL-6-Spiegel, in denen sich unsere depressiven Patienten immer noch signifikant von der Kontrollgruppe unterschieden.

Darüber hinaus kann nicht ausgeschlossen werden, dass durch die immunmodulierenden Faktoren wie „Rauchen“ oder „antidepressive Medikation“ die **antiinflammatorische Komponente des TH2-Zytokins IL-6** und/oder der verschiedenen CRP-Isoformen verstärkt zur Geltung kommt:

4.2.4 IL-6 und CRP – und ihre antiinflammatorische Komponente

IL-6

Während andere TH2-Zytokine wie IL-10 und IL-4 ihre antiinflammatorischen Effekte durch die Suppression der IL-1- oder TNF α -Synthese ausüben [221], ist IL-6 eher dafür bekannt, die Expression der TNF α -Rezeptoren auf hepatischen Zellen sowie die Induktion von Akute-Phase-Proteinen voranzutreiben [257]. Auch die Tatsache, dass IL-6 B-Lymphozyten zur Antikörpersekretion stimuliert und zur T-Zell-Aktivierung beiträgt, spricht für ein **primär proinflammatorisches Wirkspektrum von IL-6**.

Tilg und Mitarbeiter [194, 195] hingegen untersuchten IL-6 auf seine antiinflammatorischen Eigenschaften und stellten fest, dass **IL-6 die Produktion zirkulierender IL-1-Rezeptor-Antagonisten (IL-1Ra) und ebenfalls antagonistsisch wirkender löslicher TNF α -Rezeptoren p55 (TNFsRp55) induziert**. Obwohl isolierte IL-6-stimulierte Makrophagen in In-Vitro-Versuchen kaum mit erhöhten TNFsRp55-Spiegeln reagierten, waren Makrophagen, die aus in GM-CSF-kultivierten Monozyten entstanden, weitaus empfänglicher für die IL-6-Wirkung und reagierten mit einem Anstieg in der IL-1Ra-Synthese und gesteigerter TNFsRp55-Freisetzung durch TNF α -Rezeptor-„Shedding“. In In-Vivo-Versuchen ergaben sich ebenfalls IL-6-induzierte erhöhte IL-1Ra- und TNFsRp55-Spiegel, was auf eine wichtige immunmodulatorische Rolle von IL-6 hinweist [196, 197].

Xing und Mitarbeiter schreiben endogenem IL-6 eine bedeutende antiinflammatorische Rolle in systemischen und lokalen Immunreaktionen zu. Sie verglichen die Zytokinspiegel von IL-6-defizienten Mäusen (IL-6^{-/-}) mit denen gesunder Mäuse (IL-6^{+/+}) nach lokaler und systemischer Endotoxinzufuhr. Nach Inhalation eines endotoxinhaltigen Aerosols wiesen IL-6^{+/+}-Mäuse einen Anstieg in ihren IL-6-, TNF α - und MIP-2-Spiegeln (macrophage inflammatory protein 2) sowie eine neutrophile Granulozytose auf. IL-6^{-/-}-Mäuse jedoch wiesen signifikant höhere TNF α -, MIP-2- und Neutrophilen-Konzentrationen auf als IL-6^{+/+}-Mäuse. In beiden Gruppen erhöhten sich die IL-10-Spiegel durch die **lokale Endotoxinstimulation** kaum.

Nach **systemischer Endotoxinzufuhr** stiegen die TNF α -, MIP-2-, GM-CSF- und IFN γ -Konzentrationen in IL-6-defizienten Mäusen in beträchtlich höherem Maße an als in den gesunden Mäusen. Durch Zufuhr von rekombinantem IL-6 bei IL-6-defizienten Mäusen konnten diese Unterschiede wieder ausgeglichen werden. Erstaunlicherweise ergaben sich im IL-10-Anstieg nach systemischer Endotoxinzufuhr keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Mausgruppen. Damit stellten Xing und Mitarbeiter zusammenfassend fest, dass systemisches IL-6 eine herausragende **antiinflammatorische Rolle** sowohl in der akuten lokalen als auch systemischen Immunantwort spielt, **indem es die Konzentrationen der proinflammatorischen, nicht aber die Konzentrationen der antiinflammatorischen Zytokine moduliert und kontrolliert** – und dass eben diese antiinflammatorischen Aktivitäten des Zytokins IL-6 nicht durch IL-10 kompensierbar sind [258].

Obwohl zahlreiche Studien auf erhöhte TNF α -Spiegel bei Depression hinweisen [76, 79], blieb der erwartete signifikante TNF α -Unterschied zwischen Patienten- und Kontrollgruppe in unserer Studie aus. **Neben den bereits aufgeführten potenziell immunmodulatorischen Störfaktoren wie „Rauchen“ und „Antidepressive Medikation“ könnten die antiinflammatorischen Eigenschaften von IL-6 ebenfalls eine Erklärung hierfür liefern, da IL-6 TNF α -Antagonisten (TNFRp55) induziert und auch allgemein modulierend auf die Synthese und Konzentration von proinflammatorischen Zytokinen einwirkt.**

IL-6 ist darüber hinaus in seiner proinflammatorischen Wirkung als Hauptinduktor des Akute-Phase-Proteins CRP bekannt [163]. Positive Akute-Phase-Proteine, zu denen CRP zählt, zeigen im Rahmen eines inflammatorischen Geschehens primär proinflammatorische Effekte. Wie bereits in Kapitel 1 behandelt, ist CRP per se in der Lage, lösliche IL-6-Rezeptoren durch

„Shedding“ membrangebundener IL-6-Rezeptoren zu induzieren und somit zum „IL-6-signaling“-Weg beizutragen. Damit ist die Wirkung von IL-6 nicht mehr nur auf Leukozyten und Hepatozyten – welche membranständige IL-6-Rezeptoren besitzen – beschränkt, sondern ubiquitär wirksam. IL-6 und CRP stehen insofern in einer bidirektional sich wechselseitig beeinflussenden Beziehung zueinander und können sich in ihren proinflammatorischen Wirkungen gegenseitig verstärken [219].

Interessant ist nun, dass die IL-6-Spiegel in unserer Patientengruppe im Vergleich zu den gesunden Kontrollpersonen zwar in signifikanter Weise erhöht waren – nicht aber die CRP-Spiegel. Weder in den pCRP- noch in den mCRP-Konzentrationen ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Da insbesondere mCRP, aber auch pCRP proinflammatorische Wirkung aufweist, könnte die ausbleibende, jedoch hypothetisch erwartete pCRP- bzw. mCRP-Erhöhung bei depressiven Patienten ebenfalls für eine in unserem Fall antiinflammatorisch dominierende Wirkkomponente von IL-6 sprechen. **Es kann somit nicht ausgeschlossen werden, dass durch die immunmodulierenden Faktoren wie „Rauchen“ oder „antidepressive Medikation“ die antiinflammatorische Komponente von IL-6 verstärkt zur Geltung kommt, was sich in einer verringerten CRP-Expression niederschlägt.**

CRP-Isoformen

Darüber hinaus ist es möglich, dass oben genannte Faktoren zu einem Überwiegen der antiinflammatorischen Komponente der beiden CRP-Isoformen beitragen. Sowohl pCRP als auch mCRP weisen neben ihren proinflammatorischen auch antiinflammatorische Eigenschaften auf:

pCRP vermittelt via diverser Immunglobulinrezeptoren auf Leukozyten die Phagozytose fremder bzw. apoptotischer eigener Zellen, wobei der Immunglobulinrezeptor Fcγ-RIIa (CD32) primär immunstimulatorische Effekte zeitigt, wohingegen sich der Immunglobulinrezeptor Fcγ-RI (CD64) vor allem durch inhibitorische Wirkung auszeichnet, indem er **phagozytotische Aktivitäten, den oxidativen Burst und die Zytokinsekretion begrenzt** [183, 184].

Auch hinsichtlich seiner Interaktion mit dem Komplementsystem gibt es eine antiinflammatorische Komponente: Ist CRP an seinen Liganden Phosphocholin gebunden,

kommt es zur C1q-Interaktion und somit letztlich zur Formation der C3-Konvertase, die als Trigger für die initiale Komplementaktivierung fungiert, welche dem klassischen Weg entspricht [186]. Interessanterweise geschieht diese Aktivierung primär über die frühen Komplementproteine C1 – C4, kaum über die späten Proteine C5 – C9, die vielmehr durch Immunkomplexe (Antigen-Antikörper-Komplexe) aktiviert werden als durch CRP. Der Unterschied liegt nun darin, dass gebundenes **CRP auch an Faktor H bindet, der die Amplifikation des alternativen Weges sowie die C5-Konvertase reglementiert** [162, 188, 189].

Darüber hinaus berichten Li und Mitarbeiter, dass pCRP drei **verschiedene Komplementinhibitoren in Endothelzellen induziert** („Decay Accelerating Factor, Membrane Cofactor Protein und CD59“), die **stark hemmende Wirkung auf den Membranangriffskomplex des Komplementsystems (C5-C9)** ausüben. Auch ligandenfreies mCRP wirkt via Interaktion mit C1q inhibitorisch auf das Komplementsystem bzw. umgeht selbst in ligandengebundenem, das Komplementsystem aktivierendem Zustand die stark destruktive terminale Sequenz des Komplementsystems durch Rekrutment von Faktor H [190].

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass beide CRP-Isoformen neben pro- auch antiinflammatorische Wirkungen aufweisen – insbesondere aber die pentamere Form des CRPs. pCRP leistet seinen Anteil an der Immunabwehr demzufolge nicht nur durch seine unumstritten vorhandene proinflammatorische Aktivität, sondern insbesondere auch dadurch, dass es die Intensität und Progression der späten Komplementkomponenten limitiert und über weitere zahlreiche oben beschriebene Wege (siehe hierzu Tabelle 1, S. 29 f.) antiinflammatorische Wirkungen zeitigt, die in immunologischen Überlegungen bezüglich der Ätiopathogenese der Depression Eingang finden sollten. Interessanterweise steht in unserer Studie **die Höhe der pCRP-Plasmaspiegel in signifikant negativer Korrelation zur Höhe des MADRS- und IDS-C-Scores!** Dies könnte durchaus für ein mögliches Übergewicht der antiinflammatorischen Komponente des pCRPs sprechen, die sich klinisch in einer Verringerung des depressiven Schweregrades widerspiegelt.

4.3 Stress und Immunparameter

Wie bereits in Kapitel 1 behandelt, wird bei einem Großteil depressiver Patienten eine **gesteigerte Aktivität der HPA-Achse** beschrieben, der **psychosoziale oder physische Stressoren** voraus gehen [28, 29, 38, 44, 129, 130]. Psychischer oder physischer Stress führt darüber hinaus zu einer **gesteigten Produktion proinflammatorischer Zytokine wie IL-1, IL-6 und TNF α sowie erhöhten CRP-Spiegeln** [132, 133, 134, 135, 259]. Dadurch kommt es zu IDO-induzierter Tryptophandepletion samt konsekutiver Serotoninverarmung, die durch einen in Stresssituationen **erhöhten Serotoninumsatz** im ZNS weiterhin verstärkt wird – eine Konstellation die nach der immunologischen Hypothese depressiogene Wirkung zeitigt.

In unserer Studie wurde „Stress“ anhand psychometrischer Fragebögen erhoben und eingeteilt in **aktuellen Stress und chronischen „Lifetime“-Stress**. Aktuelle Stresslevel wurden anhand der LTE-Q- sowie der PSS-Skala bemessen, wobei der „List of Threatening Experiences-Questionnaire“ (LTE-Q) eine Rating-Skala bezeichnet, anhand derer die Teilnehmer das **vorausgegangene Jahr** hinsichtlich bedrohlicher bzw. Stress produzierender Lebensereignisse beurteilen (z. B. Raub, Verlust, Krankheit). Die „Perceived Stress Scale“ (PSS) ist eine Skala zur Messung des Grades der subjektiven Stresswahrnehmung **in den letzten 4 Wochen**. Chronischer „Lifetime“-Stress wurde anhand des „Childhood Trauma – Questionnaire“ (CTQ) insbesondere über das Vorhandensein bzw. den Ausprägungsgrad **traumatischer Kindheitserlebnisse** erhoben.

Sowohl im **LTE-Q- als auch im PSS-Fragebogen** zeigten sich **bei den depressiven Patienten signifikant höhere Werte** als in der gesunden Kontrollgruppe. Betrachtet man die Gesamtgruppe, korrelierten LTE-Q- und PSS-Score signifikant positiv miteinander. Werden allerdings die beiden Untergruppen getrennt voneinander untersucht, ergibt sich interessanterweise **nur noch in der Patientengruppe ein signifikant positiver Zusammenhang zwischen LTE-Q- und PSS-Score**. Während durch den LTE-Q-Score eher objektiv belastende Ereignisse erhoben werden, handelt es sich beim PSS-Score um die vielmehr subjektive Stresswahrnehmung. In der Patientengruppe steigt der Grad der subjektiv empfundenen Stresswahrnehmung also mit der Anzahl belastender Lebensereignisse in signifikanter Weise an, was auf eine verringerte Stressverarbeitungskapazität bei Depression schließen lässt. Wiederholt wird über eine verringerte Stressverarbeitungskapazität bei Depression berichtet, die laut Paykel sogar bereits vor Exazerbation der Erkrankung vorliegt [29].

Betrachtet man die Gesamtheit aller Studienteilnehmer, so ergeben sich signifikant positive Korrelationen zwischen der Häufigkeit bedrohlicher Lebensereignisse in den letzten 12 Monaten (**LTE-Q-Summe**) und der **pCRP/mCRP-Ratio** sowie der **IL-6-Konzentration**. Insofern stehen unsere Ergebnisse im Einklang mit zahlreichen Studien, in denen wiederholt über stressinduzierte gesteigerte Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine, insbesondere IL-6 [134] sowie über erhöhte CRP-Spiegel [259] berichtet wird. Laut Puustinen und Mitarbeitern ist psychologischer Stress sowohl bei gesunden, nicht-depressiven sowie ebenso bei depressiven Individuen mit einer Erhöhung immunologischer Parameter vergesellschaftet [259]. Diese Assoziation zwischen psychologischem Stress und erhöhten CRP-Werten bleibt nach Puustinen auch dann bestehen, wenn Störvariablen wie Alter, Geschlecht, Rauchen, Alkohol, Sportlichkeit und andere gesundheitsrelevante Verhaltensweisen bzw. pathophysiologische Faktoren adjustiert werden. Puustinen geht sogar soweit, im CRP einen „direkten physiologischen Link“ zwischen psychologischem Stress und Entzündungsgeschehen zu sehen. Übereinstimmend dazu ergab sich in der multivariaten Regressionsanalyse der hier durchgeführten Studie, dass **pCRP nach unserem Regressionsmodell als eine Funktion der in Wechselwirkungsbeziehung stehenden Parameter LTE-Q und KYN erklärt werden kann**.

Für die Erfassung früher traumatischer Erlebnisse als „Lifetime-Stressoren“ wurde auf den „Childhood Trauma – Questionnaire“ (CTQ) zurückgegriffen, da für die Entwicklung, Aufrechterhaltung und Behandlung zahlreicher psychischer und physischer Störungen lebensgeschichtlich frühe traumatische Erfahrungen von zentraler Bedeutung sind. So ist laut Kessler das Risiko, eine Depression zu entwickeln, zu jedem Lebenszeitpunkt erhöht, wenn in der Kindheit traumatische Erfahrungen durchlebt wurden [260, 261].

Tatsächlich wies in unserer Studie die **depressive Patientengruppe** in sämtlichen CTQ-Kategorien (Emotionale und Physische Vernachlässigung sowie Emotionaler, Physischer und Sexueller Missbrauch) mehr traumatische Erlebnisse auf als die gesunde Kontrollgruppe, wobei die Unterschiede nur in den Kategorien **„Physische und Emotionale Vernachlässigung“** **signifikant** waren. Darüber hinaus ergab sich in der binären **logistischen Regressionsanalyse**, dass **physische Vernachlässigung in der Kindheit einen signifikanten Faktor** für das mögliche Entstehen einer späteren Depression darstellt. Im Einklang dazu konnte eine **positive Korrelation zwischen physischer Vernachlässigung in der Kindheit**

und IL-6 in der Patientengruppe aufgezeigt werden – nicht aber in der gesunden Kontrollgruppe.

Des Weiteren korreliert sexueller Missbrauch in der Gesamtgruppe signifikant positiv mit pCRP, pCRP/mCRP, IL-6 und TNF α . In der Kontrollgruppe allein korreliert sexueller Missbrauch positiv mit den Zytokinen TNF α und IL-10, wobei die Erhöhung der IL-10-Spiegel als kompensatorische Maßnahme gegenüber erhöhten TNF α -Spiegeln angesehen werden darf. Interessanterweise weist die Patientengruppe keine signifikant positive Korrelation zwischen sexuellem Missbrauch und IL-10 mehr auf, lediglich pCRP und pCRP/mCRP korrelieren positiv damit. Außerdem korreliert physische Vernachlässigung positiv mit IL-6 in der Patientengruppe, nicht aber in der Kontrollgruppe. Zusammenfassend lässt sich also feststellen, dass sich **in der Patientengruppe positive Korrelationen zwischen bestimmten Kindheitstraumata und erhöhten proinflammatorischen Mediatoren** ergeben, in der Kontrollgruppe ist dies nur bedingt der Fall und trifft nur auf TNF α zu. **Positive Korrelationen mit antiinflammatorischen Zytokinen wie IL-10 bleiben in der Patientengruppe hingegen aus** – so wie dies in der gesunden Kontrollgruppe durchaus der Fall ist.

4.4 TRYCATs

4.4.1 Gruppenunterschiede

Die neurodegenerative Hypothese postuliert depressiogene Effekte als Folge eines Ungleichgewichts zwischen neuroprotektiv und neurodegenerativ wirksamen TRYCATs und damit einhergehender morphologischer Konsequenzen [104, 144] – allem voran einem Astrozyten-Mikroglia-Ungleichgewicht. Demnach war in der depressiven Patientengruppe auf einen im Vergleich zur Kontrollgruppe verstärkten Konsum der essentiellen Aminosäure Tryptophan (TRP↓) samt konsekutiver Serotoninverarmung und damit einhergehender Verringerung dessen Abbauproduktes (5-HIAA↓) sowie einer gesteigerten Kynureninproduktion (KYN↑) zu schließen. Innerhalb des Kynureninstoffwechsels (KP) war bei den depressiven Teilnehmern eine gesteigerte Verstoffwechselungsrate in Richtung neurotoxischer Parameter (3-HK↑) zuungunsten neuroprotektiver TRYCATs (KYNA↓) zu erwarten.

Um allerdings jene spezifischen Besonderheiten in den relevanten biochemischen Stoffwechselwegen genauer analysieren zu können, ist es von großer Bedeutung, sich nicht nur

auf die quantitative Messung verschiedener Stoffwechselzwischenprodukte zu beschränken, sondern diese auch in ihren Bezugsverhältnissen zueinander (Ratios) zu vergleichen. Nur so lassen sich Schlüsse über die Aktivität und Konversionsraten der involvierten Enzyme ziehen. Die Aktivität der Enzyme IDO und TDO spiegelt sich in der KYN/TRP-Ratio wider. Sie beschreibt somit den ersten und entscheidenden enzymatischen Schritt des Tryptophanabbaus in Richtung KP und wird somit auch als „Tryptophan-Breakdown-Index“ bezeichnet. Dieser sollte hypothetisch bei der depressiven Patientengruppe höher sein als bei der gesunden Kontrollgruppe (KYN/TRP↑). Überdies war gemäß der neurodegenerativen Hypothese eine verringerte neuroprotektive KYNA/KYN-Ratio bzw. KYNA/3-HK-Ratio sowie erhöhte Ratios in die neurodegenerative Richtung zu erwarten. In die neurodegenerative Kategorie fällt beispielsweise die Ratio 3-HK/KYN, die analog zu obigen Erläuterungen für die Aktivität des Enzyms KMO steht, sowie 3-HAA/3-HK, die die Konversionsrate des Enzyms Kynureninase beschreibt⁷.

In unserer Studie konnten lediglich **signifikante Unterschiede in der 3-HK/KYN-Ratio sowie in den TRP-Spiegeln** zwischen Patienten- und Kontrollgruppe festgestellt werden. Dabei war die 3-HK/KYN-Ratio bei den Patienten erhöht und die Tryptophanserumkonzentrationen vermindert, was durchaus im Einklang mit der neurodegenerativen und inflammatorischen Hypothese der Depression steht.

Wie bereits ausführlich erläutert, induzieren erhöhte Spiegel an proinflammatorischen Zytokinen und ein erhöhtes Stressniveau die beiden Schlüsselenzyme IDO und TDO [262, 263, 264], wobei in unserer Studie sowohl erhöhte IL-6-Spiegel sowie erhöhte psychometrisch gemessene Stresslevel in der Patientengruppe aufzuweisen waren. In letzter Konsequenz wird durch IDO- und TDO-Aktivierung vermehrt TRP zu KYN abgebaut, was im Einklang mit unseren Ergebnissen steht. Erwartungsgemäß müsste nun allerdings auch die KYN/TRP-Ratio

⁷ Einschränkung sei jedoch darauf hingewiesen, dass die jeweiligen Ratios nicht immer 1:1 mit den Konversionsraten „ihrer“ jeweiligen Enzyme gleichzustellen sind, da bezüglich der Interpretation der Ratios auch vor- und nachgeschaltete Stoffwechselaktivitäten eine Rolle spielen und in die Betrachtung miteinbezogen werden müssen. So kann beispielsweise die Ratio 3-HAA/3-HK vermindert sein, was einerseits daran liegen könnte, dass zuwenig 3-HK durch die Kynureninase zu 3-HAA umgesetzt wird – andererseits könnte aber auch eine spezifische Oxygenase in hohem Ausmaß 3-HAA zu QUIN weiterverstoffwechseln haben, was ebenfalls eine Verringerung der Ratio erklären würde. Letztlich und sehr vereinfacht ausgedrückt geht es darum, vor plausiblen theoretischem Hintergrund zu differenzieren, ob ein bestimmtes Stoffwechselprodukt überhaupt erst entstanden oder möglicherweise schon wieder abgebaut wurde. Vor diesem Hintergrund müssen Überlegungen bezüglich der gemessenen TRYCATs und deren Ratios angestellt werden.

erhöht sein, was in unserer Studie nicht in signifikanter Weise der Fall war. Möglicherweise wurde das entstandene KYN bereits zu weiteren Stoffwechselprodukten abgebaut. Wie weiterhin bekannt induzieren proinflammatorische Enzyme nämlich nicht nur IDO und TDO, sondern auch KMO [265] – das Enzym, welches KYN zu 3-HK abbaut. In unserer Patientengruppe konnte eine signifikant höhere 3-HK/KYN-Ratio als in der Kontrollgruppe festgestellt werden, weshalb von einer **zytokininduzierten Enzyminduktion ausgegangen werden muss, die in der Patientengruppe den Tryptophanabbau in die neurodegenerative Richtung förderte** und somit nicht im Widerspruch mit Myints Neurodegenerativer Hypothese der Depression steht, obwohl der Unterschied im Tryptophan-Breakdown-Index zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant war (siehe hierzu auch Fußnote 7, S. 97).

In einem entscheidenden Punkt allerdings weicht unsere Studie von den erwarteten Werten ab. **Unsere Patientengruppe wies bezüglich der KYNA/KYN-Ratio höhere Median-Werte auf als die gesunde Kontrollgruppe (8,2 vs. 7,1).** Dieser Unterscheid war **zwar nicht signifikant, lässt aber mit $p = 0,086$ eine entsprechende Tendenz** vermuten – die konträr zur neurodegenerativen Hypothese der Depression steht.

Auch diesbezüglich sind Überlegungen anzustellen, ob nicht antiinflammatorisch wirksame Immunmodulatoren in unserer Studie dafür verantwortlich sind.

4.4.2 Potenzieller Einfluss immunmodulatorischer Faktoren auf den Tryptophan-stoffwechsel

Rauchen

Das über Tabak aufgenommene Nikotin wirkt über die Aktivierung bestimmter nikotinerger Acetylcholinrezeptoren (nAChR- $\alpha 7$) gemäß des bereits beschriebenen „**Cholinergic Anti-inflammatory Pathways**“ immunmodulierend und führt insbesondere zu einer Reduktion der TNF α -Spiegel [251, 252, 253]. Tatsächlich konnte in unserer Studie festgestellt werden, dass „**Rauchen**“ **positiv mit KYNA und der neuroprotektiven Ratio KYNA/KYN assoziiert** ist, was für einen positiven Einfluss des in diesem Sinne antiinflammatorisch wirkenden Faktors „Rauchen“ auf die neuroprotektive Achse des Kynureninmetabolismus sprechen würde.

Darüber hinaus fungiert KYNA per se als $\alpha 7n$ ACHR-Antagonist [266, 267]. Interessanterweise korreliert TNF α nur in der Kontrollgruppe negativ mit den KYNA-Spiegeln, in der Patientengruppe konnte ein derartiger Zusammenhang nicht mehr festgestellt werden. Eine **Erhöhung der neuroprotektiven KYNA-Spiegel könnte somit als kompensatorischer Mechanismus** für die „in die neurotoxische Richtung abgleitende“ proinflammatorische Situation **bei Depression** verstanden werden, **der möglicherweise durch den Faktor „Rauchen“ noch zusätzlich verstärkt** wird.

Antidepressive Medikation

Myint und Mitarbeiter verglichen depressive und gesunde Studienteilnehmer bezüglich ausgewählter TRYCATs und konnten im Gegensatz zu unseren Ergebnissen eine signifikant verringerte KYNA/KYN-Ratio in der depressiven Patientengruppe verzeichnen [144]. Dabei waren Myints Patienten zum Studienbeginn größtenteils nicht mit Antidepressiva behandelt – bei Ansetzen antidepressiver medikamentöser Therapie jedoch konnte bei den ursprünglich drug-naïven Patienten bereits nach wenigen Wochen ein signifikanter Anstieg in der KYNA/KYN-Ratio beobachtet werden. In unserer Studie waren über 84% der Patienten mit Antidepressiva behandelt und wiesen eine tendenziell höhere KYNA/KYN-Ratio auf als die gesunden Kontrollpersonen – was in Kombination mit den Erkenntnissen aus Myints Studie auf **einen die neuroprotektive Komponente des KPs beeinflussenden Effekt antidepressiver Medikation** schließen lässt. Möglicherweise wird dadurch ein **kompensatorischer Mechanismus getriggert, der dem Abbau von Tryptophan in die neurodegenerative Richtung entgegensteht**. In unserer Studie wiesen Patienten eine signifikant höhere 3-HK/KYN-Ratio als die gesunde Kontrollgruppe auf, die es möglicherweise zu kompensieren galt.

Antiinflammatorische Komponente von IL-6

Oh und Mitarbeiter untersuchten den Einfluss von IL-6 auf die Adhäsionsmolekül-Expression von Astrogliazellen und betonen die **immunsuppressive Wirkung von IL-6** im ZNS [268]. Obwohl Astrogliazellen zur strukturellen Integrität der Blut-Hirn-Schranke beitragen, exprimieren sie während inflammatorischer Prozesse Adhäsionsmoleküle (wie z. B. VCAM-1), die es Leukozyten ermöglichen, über die Blut-Hirn-Schranke ins ZNS-Parenchym Eingang zu finden. Dabei konnten Oh und Mitarbeiter zeigen, dass der IL-6/sIL-6R-Komplex TNF α -induzierte **VCAM-1-Genexpression auf Astrozyten inhibitiert** und darüber hinaus

eine **autokrine Steigerung der Astrozytenaktivität initiiert**. Da Astrozyten zur Ausschüttung antiinflammatorischer Zytokine befähigt sind, welche wiederum IDO inaktivieren, und darüber hinaus über ein quinolinsäureabbauendes Enzym verfügen [156, 157 158], tragen sie in hohem Maße zur Neuroprotektion im ZNS bei.

Antiinflammatorische Komponente von CRP

Möglicherweise tragen auch antiinflammatorische Effekte der verschiedenen CRP-Isoformen dazu bei, dass sich in unserer Studie Tendenzen in die neuroprotektive Richtung bei Depression ergeben. Dazu ist es hilfreich, sich im Folgenden die Ergebnisse der diesbezüglichen Korrelations- und Regressionsanalysen näher zu betrachten:

4.4.3 CRP-Isoformen und TRYCATs / TRYCAT-Ratios

Ausgehend von der **Gesamtgruppe** konnte in unserer Studie festgestellt werden, dass pCRP und pCRP/mCRP signifikant positiv mit der Ratio KYN/TRP und signifikant negativ mit der Ratio 3-HK/KYN korrelieren. Die KYN/TRP-Ratio wird auch als „Tryptophan Breakdown Index“ bezeichnet und beschreibt den ersten enzymatischen Schritt im Tryptophanstoffwechsel in Richtung KP. Somit liefert sie Informationen über die Aktivität der Enzyme IDO und TDO, welche diesen Schritt katalysieren. Analog dazu liefert die Ratio 3-HK/KYN Informationen über die Aktivität des Enzyms KMO, welches den Kynureninabbau in die neurotoxische Richtung lenkt.

Interessant ist nun, dass pCRP sowie pCRP/mCRP zwar einerseits positiv mit dem Abbau von Tryptophan vergesellschaftet sind, was depressiogene Tendenzen durch konsekutive Serotonindepletion fördern kann – auf der anderen Seite besteht eine negative Korrelation zur neurotoxischen 3-HK/KYN-Ratio, was der Depressionsgenese wiederum entgegensteht. **Anders ausgedrückt gehen pCRP und pCRP/mCRP positiv mit IDO-, aber negativ mit KMO-Aktivierung einher.**

Bemerkenswert ist nun, dass sich diese Korrelationsbeziehungen teilweise verändern, betrachtet man die beiden Subgruppen getrennt voneinander:

Interessanterweise ergibt sich in der **gesunden Kontrollgruppe** nur noch zwischen pCRP und 3-HK/KYN ein signifikant negativer Korrelationszusammenhang, die Korrelation mit dem

Tryptophan-Breakdown-Index kann nicht mehr nachgewiesen werden. Insofern geht **pCRP bei Gesunden mit einer verminderten KMO-Aktivität** einher, nicht aber mit erhöhtem Tryptophanabbau. Im Gegensatz dazu korreliert bei den gesunden Probanden **mCRP signifikant positiv mit 3-HK**, einem Produkt das schon per se neurotoxisch ist [149] und zu weiteren neurotoxischen Metaboliten (QUIN) verstoffwechselt werden kann.

In der gesunden Kontrollgruppe weisen pCRP und mCRP somit gänzlich divergierende lineare Zusammenhänge hinsichtlich der neurotoxischen Komponente des Tryptophanstoffwechsels auf. Während **pCRP eher mit einer Reduktion neurotoxischer Metabolite assoziiert** ist, scheint **mCRP mit deren Erhöhung** einherzugehen. Dies stünde im Einklang zu den Erkenntnissen, die sich auch in der kardiovaskulären Forschung hinsichtlich der beiden CRP-Isoformen ergeben. So betonen Eisenhardt und Mitarbeiter, dass sich mCRP in erheblichem Maße in seinen bioaktiven Eigenschaften vom nativen pCRP unterscheidet und sich durch verstärkte proinflammatorische Wirkung auszeichnet [55, 164]. Ebenfalls im Einklang dazu stünde die Immunhypothese der Depression, die insbesondere **proinflammatorisch** wirkenden Zytokinen positiven Einfluss auf Enzyme zuschreibt, die den Abbau von Tryptophan zu neurotoxischen Zwischenprodukten katalysieren. **Vor diesem Hintergrund scheint pCRP in der Kontrollgruppe eher antiinflammatorisch aktiv zu sein, mCRP hingegen proinflammatorisch.**

Im Unterschied dazu weisen in der **Patientengruppe** weder pCRP noch mCRP signifikante Korrelationen mit TRYCATs oder deren Ratios auf. Lediglich **pCRP/mCRP korreliert signifikant positiv mit KYN/TRP**, dem Tryptophan-Breakdown-Index. Die negative Korrelation mit der neurotoxischen Ratio 3-HK/KYN ist nicht mehr gegeben – **pCRP geht in der Patientengruppe insofern nicht mit einer verringerten KMO-Aktivität einher**, wie es noch in der Kontrollgruppe der Fall war.

Nichtdestotrotz gibt es auch in der Patientengruppe Hinweise, dass die (möglicherweise durch immunmodulatorische Störfaktoren induzierten) antiinflammatorischen Eigenschaften der CRP-Isoformen zur Geltung kommen. Denn erstaunlicherweise korrelierte **pCRP bzw. pCRP/mCRP signifikant negativ mit den MADRS- sowie den IDS-C-Scores** der Patientengruppe.

Auch **mCRP** scheint im Vergleich zur Kontrollgruppe seine Assoziation mit der neurotoxischen Achse „verloren“ zu haben, da es in der Patientengruppe mit keinerlei weiteren Parametern signifikant korreliert – auch nicht mit den neurotoxisch wirkenden Metaboliten 3-HK, wie es in der Kontrollgruppe der Fall war. Für eine **abgeschwächte proinflammatorische bzw. neurodegenerative mCRP-Aktivität in der Patientengruppe** spräche auch die Tatsache, dass diese eine tendenziell höhere neuroprotektive KYNA/KYN-Ratio aufweist als die Kontrollgruppe.

Zusammenfassend bleibt festzuhalten, dass diese Ergebnisse zum Teil in Widerspruch zu unserer ursprünglichen Hypothese stehen, die einen erhöhten proinflammatorischen Status und erhöhte mCRP-Spiegel sowie eine erhöht proinflammatorisch wirkende Funktion von mCRP bei Depressiven postulierte. Einerseits unterscheiden sich Patienten- und Kontrollgruppe weder signifikant in ihren mCRP-Spiegeln, andererseits weist mCRP in der Patientengruppe keinerlei Korrelationen auf, in der Kontrollgruppe jedoch sehr wohl mit einem neurotoxischen Tryptophanmetaboliten - was unserem ursprünglichen Postulat weiterhin entgegensteht und möglicherweise an intervenierenden Störvariablen in der Patientengruppe liegen mag.

Nichtsdestotrotz konnten wir in unserer Studie aufzeigen, dass die Patientengruppe signifikant höhere IL-6-Spiegel aufweist als die Kontrollgruppe und zudem hinsichtlich zahlreicher Parameter mit der Immunhypothese der Depression im Einklang steht. Betrachtet man vor diesem Hintergrund die Unterschiede in den CRP-Korrelationen, könnte man zu der Schlussfolgerung gelangen, dass sich in der depressiven Patientengruppe gerade **aufgrund des proinflammatorischen Ungleichgewichts, der bestehenden Imbalancen im Tryptophanstoffwechsel und/oder der immunmodulatorisch intervenierenden Variablen** inadäquate immunologische Störungen und Reaktionen ergeben, die sich möglicherweise auch auf die Formation, Funktion und Wirkung der verschiedenen CRP-Isoformen auswirken, die denen der gesunden Kontrollgruppe gegenüberstehen.

Vor diesem Hintergrund gilt es in zukünftigen Forschungsbemühungen den Fokus weiterhin auf die auffallenden immunologischen Unterschiede zwischen mCRP und pCRP zu lenken sowie differenzierter auf deren interaktives Zusammenspiel unter physiologischen und pathophysiologischen Bedingungen einzugehen.

4.5 Limitationen und Ausblick

Als eine der größten Einschränkungen in unserer Studie könnten die Faktoren **„Rauchen“** und **„antidepressive Medikation“** angesehen werden, die unsere Studienergebnisse **als intervenierende Störvariablen** möglicherweise beeinflusst haben:

Die Patienten in unserer Studie waren zu 84% mit Antidepressiva behandelt, wobei nicht differenziert wurde zwischen Art und Dauer der antidepressiven Therapie. Auf die Wahrscheinlichkeit einer potenziellen Einflussnahme dieses Faktors **„antidepressive Medikation“** auf unsere Studienergebnisse wurde mehrfach ausführlich eingegangen, dennoch empfiehlt es sich für zukünftige Forschungsbemühungen, auf ein unbehandeltes drug-naïves Patientengut zurückzugreifen und anhand dessen Vergleiche mit einer gesunden Kontrollgruppe anzustellen. Um differenzierte Erkenntnisse bzgl. des Einflusses antidepressiver Medikation zu eruieren, könnten darüber hinaus „antidepressiv behandelte“ depressive Patienten mit einer gesunden Kontrollgruppe sowie einer drug-naïven weiteren Patientengruppe verglichen werden. In dieser Hinsicht wäre es überdies sinnvoll, innerhalb der behandelten Gruppe einerseits die antidepressive Medikation differenzierter einzugrenzen (z. B. nur antidepressive Monotherapie zuzulassen) sowie zwischen „Respondern“ und „Nonrespondern“ zu unterscheiden.

Gleichmaßen empfiehlt sich ein differenzierteres Vorgehen hinsichtlich des Faktors **„Rauchen“**. Um diesen Faktor zu kontrollieren, werden bestenfalls nicht-rauchende depressive Patienten mit nicht-rauchenden gesunden Kontrollpersonen verglichen sowie rauchende Patienten mit rauchenden Kontrollpersonen – wobei auch hier diverse „Rauchmuster“ zu unterscheiden sind und möglicherweise weitere Unterteilungen sinnvoll erscheinen (Einteilung nach Anzahl der täglich gerauchten Zigaretten in starke/leichte Raucher, Gelegenheitsraucher, ehemalige Raucher etc.).

Obwohl die Patienten- und Kontrollgruppe in dieser Studie hinsichtlich „Alter“ und „Geschlecht“ 1:1 aufeinander abgestimmt wurden, kann überdies nicht ausgeschlossen werden, dass weitere klinische oder soziodemographische Faktoren das Ergebnis in gewisser Weise beeinflussen. So unterschieden sich beispielsweise unsere Patienten in signifikanter Weise in ihrem **beruflichen Beschäftigungsgrad**, wobei die Patientengruppe einen höheren Arbeitslosenanteil aufwies als die gesunde Kontrollgruppe. Sehr häufig schlagen sich äußere

soziale Faktoren wie z. B. Arbeitslosigkeit in einem erhöhten Risiko nieder, an einer Depression zu erkranken [269].

In unserer Studie wiesen depressive Patienten darüber hinaus gehäuft **„psychische Erkrankungen in der Familie“** auf, wobei sich Patienten- und Kontrollgruppe hinsichtlich dieses Faktors signifikant voneinander unterschieden, was für einen nicht zu unterschätzenden Einfluss genetischer Faktoren hinsichtlich der Depression schließen lässt, die weiterer Erforschung bedürfen. Darüber hinaus wurden diverse weitere soziodemographische Faktoren, die ebenfalls als mögliche Störfaktoren fungieren könnten, in unserer Studie nicht berücksichtigt.

Auf den überaus wichtigen Faktor „Stress“ wurde in unserer Studie ausführlich eingegangen und seine Relation zum Immunsystem sowie zum Tryptophanstoffwechsel eingehend erläutert, was sich ebenfalls in unseren Ergebnissen widerspiegelt. Nichtsdestotrotz benutzten wir zur Bestimmung des jeweiligen Stresslevels „lediglich“ **psychometrische Tests**, die häufig subjektiven Fehleinschätzungen unterliegen und dadurch verfälscht werden können. Um einen objektiveren Maßstab für das jeweils individuelle Stressniveau zu erreichen, würde sich die Untersuchung biologischer Parameter anbieten. Am aussagekräftigsten wäre sicherlich der Cortisolserumspiegel (sowie diverse Katecholaminspiegel), da sich hierdurch relevante Störungen der HPA-Achse in sehr direkter Weise überblicken ließen – sind die Cortisolspiegel doch das unmittelbare Ergebnis deren Aktivität. Darüber hinaus ließen sich differenzierte parametrische Tests und Analysen bezüglich weiterer immunologischer Parameter und deren Interaktionszusammenhänge mit den **Cortisolserumkonzentrationen** durchführen. Nicht zu übersehen ist hierbei allerdings, dass die Cortisolausschüttung einer zirkadianen Rhythmik unterliegt, die sich möglicherweise auch in der Produktion weiterer immunologischer Mediatoren niederschlägt. In unserer Studie wurde der Einfluss zirkadianer Cortisolchwankungen und deren Auswirkungen insofern umgangen, indem den Studienteilnehmern ausschließlich morgens zwischen 8 und 10 Uhr Blut abgenommen wurde.

Eine weitere Einschränkung bezüglich der Ergebnisse der CTQ-Fragebögen stellt insbesondere die Tatsache dar, dass nur sehr wenige unserer Studienteilnehmer überhaupt Kindheitstraumata in der Vergangenheit aufwiesen. So berichten beispielsweise 39% der depressiven und 10% der gesunden Studienteilnehmer über physische Vernachlässigung in der Kindheit, wobei sich die

„10 Prozent“ in der gesunden Gruppe durch insgesamt nur 4 Studienteilnehmer ergeben. Darüber hinaus waren Mehrfachantworten möglich.

In statistischer Hinsicht ergeben sich Limitationen aufgrund der insgesamt **relativ geringen Studienteilnehmerzahl** ($n_{\text{gesamt}} = 88$, davon 44 depressive und 44 gesunde Probanden). Eine Erhöhung der statistischen Aussagekraft würde sich bei einer höheren Anzahl von Versuchspersonen und damit einer Erhöhung der statistischen Power ergeben. Darüber hinaus konnten meist nur **relativ schwache Zusammenhänge in den Korrelationsanalysen** festgestellt werden. Die Kendalls Tau-Werte überstiegen in den seltensten Fällen Werte über $[\pm 0,4]$ und befanden sich meist in einem Bereich zwischen $[-0,3 < \tau < 0,3]$. Außerdem ist aufgrund der **Vielzahl der miteinander verglichenen Variablen** aus statistischer Sicht – wie es bei konfirmatorischen Studien üblich ist – an eine Korrektur der signifikanten Ergebnisse zu denken, z. B. eine Korrektur nach Bonferroni-Holm. Hier handelt es sich allerdings um eine **explorative Studie** – die in dieser Arbeit untersuchten Zusammenhänge wurden bisher noch nie beschrieben. Deshalb wurde auf die statistische Korrektur verzichtet.

Auch die **Regressionsanalysen** betreffend ergeben sich Limitationen: Aufgrund der großen Menge an Parametern, die als mögliche Einflussfaktoren in das Startmodell aufgenommen wurden, konnten in der Modelloptimierung gemäß dem Prinzip der „Backward-Elimination“ nicht von Beginn an alle möglichen Wechselwirkungen zwischen den Parametern berücksichtigt werden, da das sehr leistungsstarke Programm R hier an seine Grenzen stieß. Aufgrund dieser Restriktion durch das Programm wurden mögliche Wechselwirkungen erst mit dem optimierten Modell untersucht.

Hinsichtlich des **Tryptophanstoffwechsels** wäre zu empfehlen, in zukünftigen Studien dieser Art sämtliche Produkte, auch **„Endmetabolite“ und weitere Zwischenprodukte** dieses Stoffwechselweges in die Betrachtung miteinzubeziehen. Nur so lassen sich potenzielle Interpretationsfehler insbesondere hinsichtlich der TRYCAT-Ratios ausschließen, da somit auch vor-, neben- und nachgeschaltete Stoffwechselaktivitäten berücksichtigt würden. Zu empfehlen wäre insbesondere die zusätzliche Untersuchung der Konzentrationen der neurotoxischen Quinolinsäure (QUIN), die sich aus den Metaboliten der neurodegenerativen Achse ergibt, sowie der Anthranillinsäure (AA), welche ebenfalls ein Zwischenprodukt des KPs darstellt (siehe Abbildung 2, S. 15).

Eine der größten Einschränkungen unserer Studie, die sich insbesondere auf die Analyse der beiden CRP-Isoformen bei Depression konzentriert, stellt die Tatsache dar, dass sowohl pCRP- als auch mCRP-**Plasmakonzentrationen** gemessen wurden und es sich somit um **peripher zirkulierendes pCRP bzw. mCRP** handelt. Nachdem peripheres CRP allgemein nicht in der Lage ist, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden, stellt sich in diesem Sinne nun die Frage, ob die peripher gemessenen mCRP- und pCRP-Spiegel das Geschehen im ZNS in adäquater Weise widerspiegeln – zumal es sich insbesondere bei **mCRP** um die eher **gewebegebundene, schlecht-lösliche** Form des CRPs handelt, welches membran-induziert von zirkulierendem pCRP abdissoziiert (bzw. vor Ort unter inflammatorischen Bedingungen exprimiert wird) und hauptsächlich **lokal wirksam ist!**

Möchte man vor diesem Hintergrund nun nicht nur das Potenzial der diversen CRP-Isoformen als mögliche Biomarker bei Depression untersuchen, sondern zudem weitere Einblicke bezüglich deren möglicherweise auch kausal-pathogenetischen Einflusses auf die Depression gewinnen, greift die alleinige Bestimmung der Plasmakonzentrationen schlichtweg zu kurz. Zu empfehlen wären in dieser Hinsicht zunächst pCRP- bzw. mCRP-Liquor-Bestimmungen, die allerdings nach wie vor der Tatsache nicht gerecht werden, dass mCRP seine Wirkungen primär lokal und gewebegebunden ausübt! Insofern lassen sich in letzter Konsequenz nur durch **Post-mortem-Untersuchungen des pCRP-/mCRP-Anteils in von Depression betroffenen ZNS-Regionen** weitere Erkenntnisse gewinnen – möglicherweise auch bezüglich potenzieller kausal-pathogenetischer Mechanismen des mCRPs bei der Depression.

Auch bei anderen das ZNS betreffende Krankheiten, bei denen inflammatorische Gegebenheiten eine Rolle spielen, konnte ein erhöhter mCRP-Anteil festgestellt werden – wie beispielsweise der **Alzheimer-Erkrankung**. Pathognomisch hierfür steht die intrazerebrale Ablagerung von Beta-Amyloid Plaques (A β -Plaques) und eine lokale Entzündungsreaktion. Strang und Mitarbeiter stellten die Hypothese auf, dass **A β -Plaques die pCRP-Dissoziation in entzündetem Gewebe induzieren**, wodurch es lokal zur Entstehung von **mCRP** kommt, welches wiederum vor Ort starke proinflammatorische Effekte zeitigt und das intrazerebrale Entzündungsgeschehen weiterhin verstärkt – was sie sowohl in ihrer In-Vitro-Studie als auch durch das (post mortem) Auffinden eines erhöhten mCRP-Anteils im frontalen Kortex von Alzheimerpatienten belegen konnten [270].

Zusammenfassend lässt sich also festhalten, dass die **Erforschung der verschiedenen CRP-Isoformen hinsichtlich der Depression noch in den „Kinderschuhen“ steckt**. Obwohl im Ergebnis dieser Studie keinerlei signifikante Unterschiede in den mCRP- und pCRP-Konzentrationen zwischen depressiven Patienten und gesunden Kontrollpersonen festgestellt werden konnten und sich diese Parameter insofern nicht als aussagekräftige Biomarker für die Depression anbieten, war es doch Ziel dieser Arbeit, eine gewisse Sensibilisierung für die beiden unterschiedlichen CRP-Isoformen zu schaffen und dafür zu plädieren, weitere sowie intensivere und insbesondere auch **invasivere (Post-mortem-)Analysen der CRP-Isoformen** durchzuführen, um so weitere Erkenntnisse hinsichtlich der Rolle von pCRP und mCRP bei der Entstehung der Depression, aber auch bei der Entstehung anderer Erkrankungen, bei denen inflammatorische Vorgänge eine Rolle spielen, zu gewinnen.

Eisenhardt und Mitarbeiter bezeichnen auf Thrombozyten abgelagertes mCRP als eine Art „missing link“ zwischen dem atherosklerotischen Risiko und Inflammation [271]. Li und Mitarbeiter sprechen der konformationsveränderten monomeren CRP-Isoform sogar eine kausale Rolle in der Entstehung der Atherosklerose und den damit einhergehenden kardiovaskulären Erkrankungen zu [272]. Andere sehen in CRP und seinen beiden Unterformen den „missing link“ zwischen Depression und kardiovaskulären Erkrankungen [259]. **Die Ergebnisse unserer Studie sprechen nicht dafür, CRP per se als „missing link“ zwischen Depression und kardiovaskulären Erkrankungen zu bezeichnen**, da wir möglicherweise durch verschiedene immunmodulatorische Einflussgrößen keine signifikanten quantitativen Unterschiede zwischen depressiven und gesunden Studienteilnehmern feststellen konnten. Nichtsdestotrotz wiesen unsere depressiven Studienteilnehmer **trotz immunmodulatorischer Faktoren zahlreiche immunologische Besonderheiten bzw. Imbalancen auf**, die sich u. U. auch in den von uns festgestellten Unterschieden in den CRP-Korrelationen zwischen Patienten- und Kontrollgruppe ausdrückten.

Insofern liegt es weitaus näher, die Hypothese aufzustellen, dass nicht CRP bzw. eines seiner Isoformen den „missing link“ zwischen Depression und kardiovaskulären Erkrankungen darstellt, sondern dass vielmehr **die immunologischen Imbalancen**, die sich sowohl in der Depression als auch bei KHK-Erkrankungen finden lassen, **den „Schlüssel“ darstellen, mit welchem sich zahlreiche Assoziationen – unter anderem auch die häufig postulierte CRP-Assoziation in beiden Krankheitsbildern – erklären lassen**.

Der Fokus zukünftiger Forschungsbemühungen sollte vor diesem Hintergrund auf die auffallenden **immunologischen Unterschiede zwischen mCRP und pCRP** gelenkt werden, wobei es gilt, diese differenzierter zu erforschen sowie intensiv auf **deren interaktives Zusammenspiel unter physiologischen und pathophysiologischen Bedingungen** einzugehen – was die Depression, kardiovaskuläre sowie zahlreiche weitere Erkrankungen betrifft, die mit einer Aktivierung des Immunsystems einhergehen.

5 Zusammenfassung

Hintergrund: Vor dem Hintergrund der Immunchypothese der Depression – nach welcher die Entstehung einer depressiven Symptomatik als inflammatorisches Geschehen zu verstehen ist, bei dem es zu einer gesteigerten Produktion proinflammatorischer Zytokine kommt, die wiederum regulativen Einfluss auf den Tryptophanstoffwechsel ausüben – wurden in dieser Studie schwerpunktmäßig die verschiedenen Isoformen des C-reaktiven Proteins (CRP) untersucht. CRP nämlich erscheint in mindestens zwei unterschiedlichen Konfigurationen: Das im Blutplasma zirkulierende native CRP besteht aus einem Pentamer von fünf identischen Subeinheiten (**pCRP**). Kommt es im Zuge eines immunologischen Prozesses zu einer lokalen, membraninduzierten Dissoziation dieser Untereinheiten, ergeben sich konformationsveränderte Monomere (**mCRP**), die sich in erheblichem Maße in ihren bioaktiven Eigenschaften vom nativen pCRP unterscheiden und vor Ort zu einer verstärkten proinflammatorischen Immunantwort führen.

Hypothese: Insofern ist hypothetisch ein immunologisches Ungleichgewicht bei den depressiven Studienteilnehmern zu erwarten, das sich durch dominierende proinflammatorische Parameter wie insbesondere mCRP, aber auch pCRP sowie TNF α und IL-6 auszeichnet. Außerdem wären verminderte (antiinflammatorisch wirksame) IL-10-Spiegel sowie ein gesteigerter Tryptophanabbau hin zu neurotoxischen Abbauprodukten zu erwarten.

Methoden: Neben der quantitativen Erfassung der pCRP- und mCRP-Plasmaspiegel mittels ELISA-Verfahren wurden weitere Immunparameter (IL-6, IL-10, TNF α – ELISA-Verfahren) sowie verschiedene Tryptophanstoffwechselparameter (TRP, KYN, KYNA, 3-HK, 3-HAA, 5-HIAA – HPLC-Technik) bei 44 an Depression erkrankten Studienteilnehmern im Vergleich zu einer aus ebenfalls 44 Personen bestehenden gesunden Kontrollgruppe untersucht.

Hauptergebnisse: Im Einklang mit unserer Hypothese wiesen depressive Studienteilnehmer signifikant erhöhte IL-6-Spiegel auf – was für einen hyperaktivierten Immunstatus spricht. Darüber hinaus konnten in der depressiven Gruppe signifikant verringerte Tryptophankonzentrationen festgestellt sowie eine signifikant erhöhte 3-HK/KYN-Ratio, was auf einen gesteigerten Tryptophanabbau in die neurotoxische Richtung schließen lässt.

Entgegen unserer ursprünglichen hypothetischen Annahmen jedoch konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der pCRP-, mCRP- sowie TNF α -Konzentrationen zwischen den Gruppen gemessen werden. Außerdem konnten bei den depressiven

Studienteilnehmern signifikant erhöhte IL-10-Spiegel festgestellt werden sowie eine tendenziell höhere KYNA/KYN-Ratio, welche zwar keine ausreichende Signifikanz aufwies, jedoch darauf schließen lässt, dass hier kompensatorische Mechanismen innerhalb des Kynureninpathways stattfinden, da Kynureninsäure (KYNA) neuroprotektive und NMDA-antagonistische Effekte zeitigt.

Trotz der fehlenden quantitativen Unterschiede in den pCRP- und mCRP-Konzentrationen zwischen den Gruppen ergaben sich signifikante Ergebnisse in den Korrelationsanalysen: Wenig verwunderlich erscheint die positive Korrelation des pCRPs mit IL-6 in beiden Gruppen, da IL-6 den Hauptinduktor dieses Akute-Phase-Proteins darstellt. Interessanter ist indes die Tatsache, dass **in der gesunden Kontrollgruppe** pCRP eher mit einer Reduktion neurotoxischer Tryptophanmetabolite assoziiert zu sein scheint, während mCRP mit deren Erhöhung einhergeht. Unter physiologischen Bedingungen scheint hier insofern die antiinflammatorische Komponente des pCRPs sowie die proinflammatorische des mCRPs zur Geltung zu kommen.

In der depressiven Gruppe ergaben sich hingegen signifikant positive Zusammenhänge zwischen der pCRP/mCRP-Ratio und dem Tryptophan-Breakdown-Index, was für einen gesteigerten Abbau von Tryptophan zu Kynurenin spricht. Eine Verringerung des pCRPs war mit einer Aggravation der klinischen Symptomatik der Depression assoziiert. Auch die positive Korrelation des mCRPs mit neurotoxischen Tryptophanmetaboliten – wie in der gesunden Gruppe – konnte nicht mehr festgestellt werden. Insofern muss – unter anderem auch in Anbetracht des fehlenden pCRP-, mCRP- und TNF α -Anstiegs und der erhöhten IL-10-Spiegel in der depressiven Gruppe – auf kompensatorische Mechanismen geschlossen werden, die entgegen der ursprünglichen Hypothese zu einer Abschwächung der bei Depression anzutreffenden proinflammatorischen Hyperaktivität führten, was in dieser Studie möglicherweise an diversen immunmodulatorisch wirksamen Störfaktoren gelegen haben mag.

Störfaktoren: Als potenziell immunmodulatorisch wirksame Störfaktoren konnten in dieser Studie „Antidepressive Medikation“ und „Rauchen“ festgestellt werden: **Antidepressiva** wird immunmodulatorisches Potenzial zugesprochen, was sich häufig in einer Normalisierung ursprünglich erhöhter Zytokin- und CRP-Spiegel unter antidepressiver Therapie widerspiegelt. 84% der depressiven Studienteilnehmer wurden mit Antidepressiva behandelt. Tatsächlich wies die depressive Gruppe keine Erhöhung der TNF α -, der pCRP- sowie mCRP-Konzentration auf, wie dies gemäß der Immunchypothese zu erwarten gewesen wäre. In der depressiven Gruppe waren darüber hinaus signifikant mehr „regelmäßige **Raucher**“ anzutreffen als in der gesunden

Kontrollgruppe, wobei sich die damit wiederholte Nikotinexposition auf die Aktivität von $\alpha 7$ -nikotinerger Acetylcholinrezeptoren auswirken könnte, die über den efferenten Vagusnerv „reflexartig“ periphere Inflammation kontrollieren und inhibieren, was sich wiederum insbesondere in einer Reduktion der TNF α -Konzentration äußert. Es kann darüber hinaus nicht ausgeschlossen werden, dass durch die immunmodulierenden Faktoren wie „Rauchen“ oder „antidepressive Medikation“ die **antiinflammatorische Komponente von IL-6 und pCRP** verstärkt zur Geltung kommt.

Schlussfolgerungen: Um die Rolle der verschiedenen CRP-Isoformen bei Depression noch näher zu beleuchten, empfiehlt es sich für zukünftige Forschungsbemühungen, die hier zugrunde gelegten Überlegungen erneut unter **Eradikation intervenierender Störvariablen** zu untersuchen. Um differenzierte Erkenntnisse bezüglich des Einflusses antidepressiver Medikation zu eruieren, sollten antidepressiv behandelte Patienten mit einer gesunden Kontrollgruppe sowie einer drug-naïven weiteren Patientengruppe verglichen werden. Gleichmaßen empfiehlt sich ein differenzierteres Vorgehen hinsichtlich des Faktors „Rauchen“. Darüber hinaus wurde in dieser Studie lediglich peripher zirkulierendes pCRP sowie mCRP gemessen. Da die monomere CRP-Isoform vor allem lokal wirksam ist, versprechen in letzter Konsequenz insbesondere **Post-mortem-Untersuchungen** des pCRP- bzw. mCRP-Anteils in von Depression betroffenen ZNS-Regionen weitreichendere Erkenntnisse.

Literaturverzeichnis

1. Laux G. Affektive Störungen. Einleitung und Übersicht. In: Möller HJ, Laux G, Kapfhammer HP. *Psychiatrie und Psychotherapie*. 2. Auflage, Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York 2003:1153 – 1158.
2. Schmidt-Degenhard M. Melancholie und Depression. Zur Problemgeschichte der depressiven Erkrankungen seit Beginn des 19. Jahrhunderts. In: Baumgartner G, Cohen R, Grüsser OJ et al. *Psychiatrie, Neurologie, Klinische Psychologie, Grundlagen-Methoden-Ergebnisse*. Verlag W Kohlhammer, Stuttgart Berlin Köln Mainz 1982.
3. Lahousen T, Hofman P, Bertha G. Historische Entwicklung und Wandel des Dysthymiebegriffes. In: Hofmann P. *Dysthymie, Diagnostik und Therapie der chronisch depressiven Verstimmung*. Springer Verlag, Wien New York 2002.
4. Berger M. *Psychische Erkrankungen*. Urban & Fischer Verlag, München Jena 2004.
5. Kraepelin E. *Einführung in die psychiatrische Klinik*. 2. Auflage, Barth Verlag, Leipzig 1905.
6. Bleuler E. *Dementia Praecox oder Gruppe der Schizophrenien*. (Nachdruck der Ausgabe Leipzig, Wien, Deuticke 1911). Edition Diskord, Tübingen 1988.
7. Jaspers K. *Allgemeine Psychopathologie*. Springer, Berlin 1913.
8. Angst J. Begriff der affektiven Erkrankungen. In: Kisker KP, Lauter H, Meyer JE et al. *Psychiatrie der Gegenwart. Band 5. Affektive Psychosen*. Springer Verlag, Berlin 1987:1-50.
9. Rose HK. Klassifikation, Epidemiologie, Ätiologie und Pathogenese affektiver Syndrome (Kapitel 34). In: Machleidt W, Bauer M, Lamprecht F et al. *Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie*. 7. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York 2004.
10. DSM V. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. APA. Washington DC 2013.
11. ICD-10-GM-2014. *Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme 10. Revision*. German Modification. Version 2014.
12. Rose HK. Klinik depressiver Syndrome (Kapitel 35). In: Machleidt W, Bauer M, Lamprecht F et al. *Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie*. 7. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York 2004.
13. Vos T, Flaxmann AD, Naghavi M et al. Years lived with disability (YLD) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2013;380:2163-2196.
14. Murray CJL, Vos T, Lozano R et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380:2197–2223.
15. Wittchen HU, Jacobi F, Klose M et al. Depressive Erkrankungen. *Gesundheitsberichterstattung des Bundes*. RKI, Berlin 2010;51.

16. Murray CJL, Lopez AD. The Global Burden of Disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020. *Harvard University Press*. Cambridge 1996.
17. Kasper S, Lehofer M, Doering S et al. Depression – Medikamentöse Therapie. Konsensus - Statement - State of the art 2012. *Clinicum neuropsy*. Sonderausgabe November 2012.
18. Möller-Leimkühler AM. Männer, Depression und „männliche Depression“. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 2008;76:1–11.
19. Robert Koch-Institut. DEGS: Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland – Projektbeschreibung. *Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes*. RKI, Berlin 2009.
20. Busch MA, Maske UE, Ryl L et al. Abteilung für Epidemiologie und Gesundheitsmonitoring, RKI, Berlin. Prävalenz von depressiver Symptomatik und diagnostizierter Depression bei Erwachsenen in Deutschland, Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsbl*. 2013;56:733–739.
21. Gesundheit in Deutschland. Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Berlin 2006. <https://www.gbe-bund.de/pdf/GESBER2006.pdf>.
22. Ferrari AJ, Charlson FJ, Norman RE et al. Burden of Depressive Disorders by Country, Sex, Age, and Year: Findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *PLoS Med*. 2013;10(11).
23. Schüle C, Baghai TC, Rupprecht R. Neue Erkenntnisse zur Pathogenese und Pathophysiologie der Depression. *Nervenarzt*. 2007(3):78:531–550.
24. Möller HJ, Laux G, Deister A et al. *Psychiatrie und Psychotherapie*. 3. Auflage, Thieme Verlag, Stuttgart 2005.
25. Maier W. Genetik der Depression. Gegenwärtiger Erkenntnisstand und Perspektiven. *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz*. 2004;47:487–492.
26. McGuffin P, Rijdsdijk F, Andrew M et al. The heritability of bipolar affective disorder and the genetic relationship to unipolar depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60:497–502.
27. Brakemeier EL, Normann C, Berger M. Ätiopathogenese der unipolaren Depression, Neurobiologische und psychosoziale Faktoren. *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz*. 2008;51:379–391.
28. Holsboer F. The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology*. 2000;23:477–501.
29. Paykel ES, Myers JK, Dienelt MN et al. Life events and depression. A controlled study. *Arch Gen Psychiatry*. 1969;21:753–760.
30. Roy A, Pickar D, Paul S et al. CSF corticotropin-releasing hormone in depressed patients and normal control subjects. *Am J Psychiatry*. 1987;144:641–645.

31. Gold PW, Chrousos G, Kellner C et al. Psychiatric implications of basic and clinical studies with corticotropin-releasing factor. *Am J Psychiatry*. 1984;141:619–627.
32. Holsboer F, Von Bardeleben U, Gerken A et al. Blunted corticotropin and normal cortisol response to human corticotropin-releasing factor in depression. *N Engl J Med*. 1984;311(17):1127.
33. Heuser I, Yassouridis A, Holsboer F. The combined dexamethasone/CRH test: a refined laboratory test for psychiatric disorders. *J Psychiatr Res*. 1994;28:341–356.
34. Matussek N. Neurobiologie und Depression. *Med Monatsschr*. 1966;3:109–112.
35. Schildkraut JJ. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *Am J Psychiatry*. 1965;122:509–522.
36. Coppen A. The biochemistry of affective disorders. *Br J Psychiatry*. 1967;113:1237–1264.
37. Coppen A, Swade C. 5-HT and depression: the present position. In: Briley M, Fillion G. *New concepts in depression*. MacMillan Press, London 1988:120–136.
38. Müller N, Schwarz MJ. Immunologische Aspekte bei depressiven Störungen. *Nervenarzt*. 2007;78:1261–1273.
39. Myint AM. Neurochemistry Immune Systems Interaction in Depression. *Dissertation*. Maastricht 2007.
40. Hindmarch I. Expanding the horizons of depression: beyond the monoamine hypothesis. *Hum Psychopharmacology*. 2001;16(3):203–218.
41. Loo H, Saiz-Ruiz J, Costa e Silva JA et al. Efficacy and safety of tianeptine in the treatment of depressive disorders in comparison with fluoxetine. *J Affect Disord*. 1999;56(2-3):109–18.
42. Capuron L, Dantzer R. Cytokines and depression: the need for a new paradigm. *Brain Behav Immun*. 2003;17(1):119–124.
43. Dantzer R. Cytokine-Induced Sickness Behavior: Mechanisms and Implications. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2001;933:222–34.
44. Leonard BE, Song C. Stress, depression, and the role of cytokines. *Adv Exp Med Biol*. 1999;461:251–265.
45. Maes M, Leonard BE, Myint AM et al. The new '5-HT' hypothesis of depression: cell-mediated immune activation induces indoleamine 2,3-dioxygenase, which leads to lower plasma tryptophan and an increased synthesis of detrimental tryptophan catabolites (TRY-CATs), both of which contribute to the onset of depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2010;35:702–721.
46. Heyes MP, Saito K, Markey SP. Human macrophages convert L-tryptophan into the neurotoxin quinolinic acid. *Biochem J*. 1992;283(3):633–635.

47. Jacobs BL. Adult brain neurogenesis and depression. *Brain Behav Immun*. 2002;16:602–609.
48. Fuchs E, Czéh B, Kole MH et al. Alterations of neuroplasticity in depression: the hippocampus and beyond. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2004;14(5):481–490.
49. Duman RS. Synaptic plasticity and mood disorders. *Mol Psychiatry*. 2002;7(1):29–34.
50. Sheline YI, Wang PW, Gado MH et al. Hippocampal atrophy in recurrent major depression. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996;93:3908–3913.
51. Möller HJ, Laux G, Kapfhammer HP. *Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie*, 4. Auflage, Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York 2010.
52. Pacher P, Kohegyi E, Kecskemeti V et al. Current trends in the development of new antidepressants. *Curr Med Chem*. 2001;8(2):89–100.
53. Aktories K, Förstermann U, Hofmann F et al. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. 9. Auflage, Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag, München 2005.
54. Greden JF. Unmet need: what justifies the search for a new antidepressant? *J Clin Psychiatry*. 2002;63(2): 3–7.
55. Eisenhardt SU, Habersberger J, Murphy A et al. Dissociation of pentameric to monomeric c-reactive protein on activated platelets localizes inflammation to atherosclerotic plaques. *Circulation*. 2009;105:128–137.
56. Murphy KP, Janeway CA, Travers P et al. *Janeway Immunologie*. 7. Auflage, Spektrum Akademischer Verlag. Heidelberg 2009.
57. Aloisi F, Ria F, Adorini L. Regulation of T-cell responses by CNS antigen-presenting cells: different roles for microglia and astrocytes. *Immunol Today*. 2000;21:141–147.
58. Dantzer R. Cytokine-induced sickness behavior: where do we stand? *Brain Behav Immun*. 2001;15: 7–24.
59. Reichenberg A, Yirmiya R, Schuld A et al. Cytokine-associated emotional and cognitive disturbances in humans. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58:445–452.
60. Reichenberg A, Kraus T, Haack M et al. Endotoxin-induced changes in food consumption in healthy volunteers are associated with TNF-alpha and IL-6 secretion. *Psychoneuroendocrinology*. 2002;27:945–956.
61. Capuron L, Ravaud A, Neveu PJ et al. Association between decreased serum tryptophan concentrations and depressive symptoms in cancer patients undergoing cytokine therapy. *Mol Psychiatry*. 2002;7:468–473.
62. Raison CL, Capuron L, Miller AH. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends Immunol*. 2006;27:24–31.
63. Bonaccorso S, Meltzer HY, Maes M. Psychological and behavioral effects of interferons. *Curr Opin Psychiatry*. 2000;13:673–677.

64. Schäfer M, Horn M, Schmidt F et al. Correlation between sICAM-1 and depressive symptoms during adjuvant treatment of melanoma with interferon-alpha. *Brain Behav Immun.* 2004;18:555–562.
65. Hauser P, Khosla J, Aurora H et al. A prospective study of the incidence and open-label treatment of interferon-induced major depressive disorder in patients with hepatitis C. *Mol Psychiatry.* 2002;7:942–947.
66. Capuron L, Neurauter G, Musselman DL et al. Interferon-alpha-induced changes in tryptophan metabolism. Relationship to depression and paroxetine treatment. *Biol Psychiatry.* 2003;54:906–914.
67. Patten SB, Francis G, Metz LM et al. The relationship between depression and interferon beta-1a therapy in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2005;11:175–181.
68. Maes M, Meltzer HY, Buckley P et al. Plasma-soluble interleukin-2 and transferrin receptor in schizophrenia and major depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 1995;244:325–329.
69. Maes M, Stevens JW, Declerck LS et al. Significantly increased expression of T-cell activation markers (interleukin-2 and HLA-DR) in depression: further evidence for an inflammatory process during that illness. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2002;17(2):241–55.
70. Maes M. Cytokines in major depression. *Biol Psychiatry.* 1994;36(7):498–499.
71. Maes M, Meltzer HY, Bosmans E et al. Increased plasma concentrations of interleukin-6, soluble interleukin-6, soluble interleukin-2 and transferrin receptor in major depression. *J Affect Disord.* 1995;34:301–309.
72. Maes M. Evidence for an immune response in major depression: a review and hypothesis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 1995;9:11–38.
73. Schiepers OJ, Wichers MC, Maes M. Cytokines and major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2005;29:201–217.
74. Müller N, Hofschuster E, Ackenheil M et al. Investigations of the cellular immunity during depression and the free interval: evidence for an immune activation in affective psychosis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 1993;17:713–730.
75. Müller N, Schwarz MJ. Immunology in anxiety and depression. In: Kasper S, den Boer JA, Sitsen JMA. *Handbook of depression and anxiety.* Marcel Dekker, New York 2002:267–288.
76. Mikova O, Yakimova R, Bosmans E et al. Increased serum tumor necrosis factor alpha concentrations in major depression and multiple sclerosis. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2001;11:203–208.
77. Kubera M, Kenis G, Bosmans E et al. Plasma levels of interleukin-6, interleukin-10, and interleukin-1 receptor antagonist in depression: comparison between the acute state and after remission. *Pol J Pharmacol.* 2000;52(3):237–241.

78. Myint AM, Leonard BE, Steinbusch HW, Kim YK. Th1, Th2, and Th3 cytokine alterations in major depression. *J Affect Disord.* 2005;88(2):167-73.
79. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry.* 2010;67(5):446-457.
80. Marzi M, Vigano A, Trabattoni D et al. Characterization of type 1 and type 2 cytokine production profile in physiologic and pathologic human pregnancy. *Clin Exp Immunol.* 1996;106:127-133.
81. Maes M, Verkerk R, Bonaccorso S et al. Depressive and anxiety symptoms in the early puerperium are related to increased degradation of tryptophan into kynurenine, a phenomenon which is related to immune activation. *Life Sci.* 2002;71:1837-1848.
82. O'Hara MW, Swain AM. Rates and risk of post-partum depression – a meta-analysis. *In Rev Psychiatry.* 1996;8:37-54.
83. Kohl C, Walch T, Huber R et al. Measurement of tryptophan, kyurenine and neopterin in women with and without postpartum blues. *J Affect Disord.* 2005;86:135-142.
84. Bell C, Abrams J, Nutt D. Tryptophan depletion and its implications for psychiatry. *British Journal of Psychiatry.* 2001;178:399-405.
85. Delgado PL, Price LH, Miller HL et al. Serotonin and the neurobiology of depression. Effects of tryptophan depletion in drug-free depressed patients. *Arch Gen Psychiatry.* 1994;51:865-874.
86. Young SN, Smith SE, Pihl RO et al. Tryptophan depletion causes a rapid lowering of mood in normal males. *Psychopharmacology.* 1985;87:173-177.
87. Delgado PL, Charney DS, Price LH et al. Serotonin function and the mechanism of antidepressant action: Reversal of antidepressant-induced remission by rapid depletion of plasma tryptophan. *Arch Gen Psychiatry.* 1990;47:411-418.
88. Hayaishi O. Biochemical and Medical Aspects of Tryptophan Metabolism. Elsevier/North-Holland, *Biomedical Press.* Amsterdam 1980.
89. Hayaishi O. Properties and function of indoleamine 2,3-dioxygenase. *J Biochem.* 1976;79(4):13-21.
90. Bender DA. The kynurenine pathway of tryptophan metabolism. In: Stones TW. *Quinolinic Acid and Kynurenines.* CRC Press. Boca Raton, FL. 1989;3-38.
91. Heyes MP, Saito K, Major EO et al. A mechanism of quinolinic acid formation by brain in inflammatory neurological disease. Attenuation of synthesis from L-tryptophan by 6-chloro-tryptophan and 4-chloro-3-hydroxyanthranilate. *Brain.* 1993;116(6):1425-1450.
92. Salter M, Pogson CI. The role of tryptophan 2,3-dioxygenase in the hormonal control of tryptophan metabolism in isolated rat liver cells. Effects of glucocorticoids and experimental diabetes. *Biochem J.* 1985;229:499-504.

93. Carlin JM, Borden EC, Sondel PM et al. Biologic response-modifier-induced indoleamine 2,3-dioxygenase activity in human peripheral blood mononuclear cell cultures. *J Immunol.* 1987;139:2414–2418.
94. Carlin JM, Borden EC, Sondel PM et al. Interferon-induced indoleamine 2,3-dioxygenase activity in human mononuclear phagocytes. *J Leukoc Biol.* 1989;45:29–34.
95. Yasui H, Takai K, Yoshida R et al. Interferon enhances tryptophan metabolism by inducing pulmonary indoleamine 2,3-dioxygenase: its possible occurrence in cancer patients. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1986;83:6622–6626.
96. Chiarugi A, Calvani M, Meli E et al. Synthesis and release of neurotoxic kynurenine metabolites by human monocyte-derived macrophages. *J Neuroimmunol.* 2001;120(1-2):190–198.
97. Babcock TA, Carlin JM. Transcriptional activation of indoleamine dioxygenase by interleukin 1 and tumor necrosis factor alpha in interferon-treated epithelial cells. *Cytokine.* 2000;12(6):588–594.
98. Daubener W, MacKenzie CR. IFN-gamma activated indoleamine 2,3-dioxygenase activity in human cells is an antiparasitic and an antibacterial effector mechanism. *Adv Exp Med Biol.* 1999;467:517–524.
99. Robinson CM, Hale PT, Carlin JM. The role of IFN-gamma and TNF-alpha-responsive regulatory elements in the synergistic induction of indoleamine dioxygenase. *J Interferon Cytokine Res.* 2005;25:20–30.
100. Taylor MW, Feng GS. Relationship between interferon-gamma, indoleamine 2,3-dioxygenase, and tryptophan catabolism. *FASEB J.* 1991;5:2516–2522.
101. Hu B, Hissong BD, Carlin JM. Interleukin-1 enhances indoleamine 2,3-dioxygenase activity by increasing specific mRNA expression in human mononuclear phagocytes. *J Interferon Cytokine Res.* 1995;15(7):617–624.
102. Musso T, Gusella GL, Brooks A et al. Interleukin-4 inhibits indoleamine 2,3-dioxygenase expression in human monocytes. *Blood.* 1994;83:1408–1411.
103. Weiss G, Murr C, Zoller H et al. Modulation of neopterin formation and tryptophan degradation by Th1- and Th2-derived cytokines in human monocytic cells. *Clin Exp Immunol.* 1999;116:435–440.
104. Myint AM, Kim YK. Cytokine–serotonin interaction through IDO: a neurodegeneration hypothesis of depression. *Medical Hypotheses.* 2003;61(5–6):519–525.
105. Delgado PL. Depression: the case for a monoamine deficiency. *J Clin Psychiatry.* 2000;61(6):7–11.
106. Shopsin B. Enhancement of the antidepressant response to L-tryptophan by a liver pyrolase inhibitor: a rational treatment approach. *Neuropsychobiology.* 1978;4(3):188–192.

107. Cheetham SC, Katona CLE, Horton RW. Post-mortem studies of neurotransmitter biochemistry in depression and suicide. In: Horton RW, Katona CLE. *Biological aspects of affective disorders*. Academic Press, London. 1991;192–221.
108. Asberg M, Traskman L, Thoren P. 5-HIAA in the cerebrospinal fluid. A biochemical suicide predictor? *Arch Gen Psychiatry*. 1976;33:1193–1197.
109. Williams JW, Mulrow CD, Chiquette E et al. A systematic review of newer pharmacotherapies for depression in adults: evidence report summary. *Ann Intern Med*. 2000;132(9): 743–756.
110. Plata-Salaman CR. Cytokine-induced anorexia. Behavioral, cellular, and molecular mechanisms. *Ann N Y Acad Sci*. 1998;856:160–170.
111. Miller HL, Delgado PL, Salomon RM et al. Clinical and biochemical effects of catecholamine depletion on antidepressant-induced remission of depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1996;53:117–128.
112. Berman RM, Narasimhan M, Miller HL et al. Transient depressive relapse induced by catecholamine depletion: potential phenotypic vulnerability marker? *Arch Gen Psychiatry*. 1999;56:395–403.
113. Garlow SJ, Musselman DL, Nemeroff CB. The neurochemistry of mood disorders: clinical studies. In: Charney DS, Nestler EJ, Bunney BS. *Neurobiology of mental illness*. Oxford University Press, Oxford. 1999;348–364.
114. Calabrese JR, Skwerer RG, Barna B et al. Depression, immunocompetence, and prostaglandins of the E series. *Psychiatry Res*. 1986;17(1):41–47.
115. Crane GE. Cyloserine as an antidepressant agent. *Am J Psychiatry*. 1959;115:1025–1026.
116. Trullas R, Skolnick P. Functional antagonists at the NMDA receptor complex exhibit antidepressant actions. *Eur J Pharmacol*. 1990;185:1–10.
117. Ossowska G, Klenk-Majewska B, Szymczyk G. The effect of NMDA antagonists on foot-shock-induced fighting behavior in chronically stressed rats. *J Physiol Pharmacol*. 1997;48:127–135.
118. Huber TJ, Dietrich DE, Emrich HM. Possible use of amantadine in depression. *Pharmacopsychiatry*. 1999;32:47–55.
119. Yilmaz A, Schulz D, Aksoy A et al. Prolonged effect of an anesthetic dose of ketamine on behavioral despair. *Pharmacol Biochem Behav*. 2002;71:341–344.
120. Zarate CA Jr, Singh JB, Carlson PJ et al. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63:856–864.
121. Calabrese JR, Bowden CL, Sachs GS et al. A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression. Lamictal 602 Study Group. *J Clin Psychiatry*. 1999;60:79–88.

122. Perkins MN, Stone TW. An iontophoretic investigation of the actions of convulsant kynurenes and their interaction with the endogenous excitant quinolinic acid. *Brain Res.* 1982;247:184–187.
123. Schwarcz R, Whetsell WO Jr, Mangano RM. Quinolinic acid: an endogenous metabolite that produces axon-sparing lesions in rat brain. *Science.* 1983;219:316–318.
124. Guillemín GJ. Quinolinic acid, the inescapable neurotoxin. *FEBS J.* 2012;279:1356–136.
125. Lapin IP. Neurokynurenes (NEKY) as common neurochemical links of stress and anxiety. *Adv Exp Med Biol.* 2003;527:121–125.
126. Martin A, Heyes MP, Salazar AM et al. Progressive slowing of reaction time and increasing cerebrospinal fluid concentrations of quinolinic acid in HIV-infected individuals. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1992;4:270-279.
127. Heyes MP, Saito K, Lackner A et al. Sources of the neurotoxin quinolinic acid in the brain of HIV-1-infected patients and retrovirus-infected macaques. *FASEB J.* 1998;12:881–896.
128. Wichers MC, Koek GH, Robaey G et al. IDO and interferon-alpha-induced depressive symptoms: a shift in hypothesis from tryptophan depletion to neurotoxicity. *Mol Psychiatry.* 2005;10:538–544.
129. Roy A, Pickar D, Paul S et al. CSF corticotropin-releasing hormone in depressed patients and normal control subjects. *Am J Psychiatry.* 1987;144:641–645.
130. Licino J, Frost P. The neuroimmune-endocrine axis: pathophysiological implications for the central nervous system cytokines and hypothalamus-pituitary-adrenal hormone dynamics. *Braz J Med Biol Res.* 2000;33:1141-1148.
131. Rensing L. Krank durch Stress: Molekulare Wirkmechanismen und Folgen für die Gesundheit. *Biologie in unserer Zeit.* 2006;36:284–292.
132. Dantzer R, Wollman EE, Vitkovic L et al. Cytokines, Stress, and Depression. *Advances in Experimental Medicine and Biology.* 1999;461:317-329.
133. Salas MA, Evans SW, Levell MJ et al. Interleukin-6 and ACTH act synergistically to stimulate the release of corticosterone from adrenal gland cells. *Clin Exp Immunol.* 1990;79(3):470–473.
134. Zhou D, Kusnecov AW, Shurin MR et al. Exposure to physical and psychological stressors elevates plasma interleukin 6: relationship to the activation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Endocrinology.* 1993;133:2523–2530.
135. Miyahara S, Komori T, Fujiwara R et al. Effects of repeated stress on expression of interleukin-6 (IL-6) and IL-6 receptor mRNAs in rat hypothalamus and midbrain. *Life Sci.* 2000;66:93–98.
136. Besedovsky H, del Rey A, Sorkin E et al. Immunoregulatory feedback between interleukin-1 and glucocorticoid hormones. *Science.* 1986;233:652–654.

137. Sundar SK, Cierpial MA, Kilts C et al. Brain IL-1-induced immunosuppression occurs through activation of both pituitary-adrenal axis and sympathetic nervous system by corticotropin-releasing factor. *J Neurosci*. 1990;10:3701–3706.
138. Plata-Salaman CR. Immunoregulators in the nervous system. *Neurosci Biobehav Rev*. 1991;15:185–215.
139. Leonard BE. The HPA and immune axes in stress: the involvement of the serotonergic system. *Eur Psychiatry*. 2005;20(3):302-306.
140. O'Connor KA, Johnson JD, Hansen MK et al. Peripheral and central proinflammatory cytokine response to a severe acute stressor. *Brain Research*. 2003;991:123-132.
141. Moghaddam B, Bolinao ML, Stein-Behrens B et al. Glucocorticoids mediate the stress-induced extracellular accumulation of glutamate. *Brain Res*. 1994;655:251–254.
142. Stein-Behrens BA, Lin WJ, Sapolsky RM. Physiological elevations of glucocorticoids potentiate glutamate accumulation in the hippocampus. *J Neurochem*. 1994;63:596–602.
143. Takahashi T, Kimoto T, Tanabe N et al. Corticosterone acutely prolonged N-methyl-D-aspartate receptor-mediated Ca^{2+} elevation in cultured rat hippocampal neurons. *J Neurochem*. 2002;83:1441–1451.
144. Myint AM, Kim YK, Verkerk R et al. Kynurenine pathway in Major Depression: Evidence of impaired neuroprotection. *J Affect Disord*. 2007;98(1-2):143-151.
145. Cotter D, Pariante C, Rajkowska G. Glial pathology in major psychiatric disorders. In: Agam G, Belmaker RH, Everall I. *The post-mortem brain in psychiatric research*. Kluwer Acad Pub. Boston 2002;291–324.
146. Öngür D, Drevets WC, Price JL. Glial reduction in the subgenual prefrontal cortex in mood disorders. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998;95:13290–13295.
147. Rajkowska G. Depression: what we can learn from postmortem studies. *Neuroscientist*. 2003;9:273–284.
148. Kim JP, Choi DW. Quinolate neurotoxicity in cortical cell culture. *Neuroscience*. 1987;23:423–432.
149. Okuda S, Nishiyama N, Saito H et al. 3-hydroxykynurenine, an endogenous oxidative stress generator, causes neuronal cell death with apoptotic features and region selectivity. *J Neurochem*. 1998;70(1):299–307.
150. Rajkowska G. Postmortem studies in mood disorders indicate altered numbers of neurons and glial cells. *Biol Psychiatry*. 2000;48(8):766-777.
151. Bowley MP, Drevets WC, Öngür D et al. Low glial numbers in the amygdala in major depressive disorder. *Biol Psychiatry*. 2002;52(5):404-412.
152. Sheline YI. Hippocampal atrophy in major depression: a result of depression-induced neurotoxicity. *Mol Psychiatry*. 1996;1(4):298–299.

153. Sheline YI, Sanghavi M, Mintun MA et al. Depression duration but not age predicts hippocampal volume loss in medically healthy women with recurrent major depression. *J Neurosci.* 1999;19(12):5034–5043.
154. Aloisi F, Ria F, Adorini L. Regulation of T-cell responses by CNS antigen-presenting cells: different roles for microglia and astrocytes. *Immunol Today.* 2000;21:141–147.
155. Xiao BG, Link H. Is there a balance between microglia and astrocytes in regulating Th1/Th2-cell responses and neuropathologies? *Immunol Today.* 1999;20:477–479.
156. Choudary PV, Molnar M, Evans SJ et al. Altered cortical glutamatergic and GABAergic signal transmission with glial involvement in depression. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005;102:15653–15658.
157. Gegelashvili G, Robinson MB, Trotti D et al. Regulation of glutamate transporters in health and disease. *Prog Brain Res.* 2001;132:267–286.
158. Danbolt NC. Glutamate uptake. *Prog Neurobiol.* 2001;65:1–105.
159. Pepys MB, Baltz ML. Acute phase proteins with special reference to C-reactive protein and related proteins (pentaxins) and serum amyloid A protein. *Adv Immunol.* 1983;34:141–212.
160. Volanakis JE, Kaplan MH. Specificity of C-reactive protein for choline phosphate residues of pneumococcal C-polysaccharide. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1971;136:612–614.
161. Chang MK, Binder CJ, Torzewski M et al. C-reactive protein binds to both oxidized LDL and apoptotic cells through recognition of a common ligand: Phosphorylcholine of oxidized phospholipids. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2002;99:13043–13048.
162. Gershov D, Kim S, Brot N et al. C-Reactive protein binds to apoptotic cells, protects the cells from assembly of the terminal complement components, and sustains an antiinflammatory innate immune response: implications for systemic autoimmunity. *J Exp Med.* 2000;192:1353–1364.
163. Zhang D, Sun M, Samols D et al. STAT3 participates in transcriptional activation of the C-reactive protein gene by interleukin-6. *J Biol Chem.* 1996;271:9503–9509.
164. Thiele JR, Habersberger J, Braig D et al. Dissociation of pentameric to monomeric C-reactive protein localizes and aggravates inflammation: in vivo proof of a powerful proinflammatory mechanism and a new anti-inflammatory strategy. *Circulation.* 2014;130(1):35–50.
165. Emerging Risk Factors Collaboration. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet.* 2010;375:132–40.
166. Aronow WS. C-reactive protein. Should it be considered a coronary risk factor? *Geriatrics.* 2003;58(5):19–22.
167. Casas JP, Shah T, Hingorani AD et al. C-reactive protein and coronary heart disease: a critical review. *Journal of Internal Medicine.* 2008;264(4):295–314.
168. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:2129–2138.

169. Suleiman M, Khatib R, Agmon Y et al. Early inflammation and risk of long-term development of heart failure and mortality in survivors of acute myocardial infarction: predictive role of C-reactive protein. *J Am Coll Cardio*. 2006;47:962–968.
170. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*. 2003;107(3):499–511.
171. Di Napoli M, Elkind MS, Godoy DA et al. Role of C-reactive protein in cerebrovascular disease: a critical review. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2011;9(12):1565-1584.
172. C-Reactive Protein Coronary Heart Disease Genetics Collaboration (CCGC): Wensley F, Gao P, Burgess S et al. Association between C reactive protein and coronary heart disease: mendelian randomisation analysis based on individual participant data. *BMJ*. 2011;342-548.
173. Griselli M, Herbert J, Hutchinson WL et al. CRP and complement are important mediators of tissue damage in acute myocardial infarction. *J Exp Med*. 1999;190:1733–1740.
174. Hakobyan S, Harris CL, van den Berg CW et al. Complement factor H binds to denatured rather than to native pentameric C-reactive protein. *J Biol Chem*. 2008;283:30451–30460.
175. Potempa LA, Maldonado BA, Laurent P et al. Antigenic, electrophoretic and binding alterations of human C-reactive protein modified selectively in the absence of calcium. *Mol Immunol*. 1983;20:1165–1175.
176. Wu Y, Wang HW, Ji SR et al. Two-dimensional crystallization of rabbit C-reactive protein monomeric subunits. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr*. 2003;59:922-926.
177. Verma S, Szmitko PE, Yeh ETH. C-reactive protein? Structure affects function. *Circulation*. 2003;109:1914-1917.
178. Ji SR, Wu Y, Zhu L et al. Cell membranes and liposomes dissociate C-reactive protein (CRP) to form a new, biologically active structural intermediate: mCRP(m). *FASEB J*. 2007;21:284–294.
179. Eisenhardt SU, Thiele JR, Bannasch H et al. C-reactive protein: how conformational changes influence inflammatory properties. *Cell Cycle*. 2009;8(23):3885-3892.
180. Braig D, Kaiser B, Thiele JR et al. A conformational change of C-reactive protein in burn wounds unmasks its proinflammatory properties. *International Immunology*. 2014;26(8):467-478.
181. Habersberger J, Strang F, Scheichl A et al. Circulating microparticles generate and transport monomeric C-reactive protein in patients with myocardial infarction. *Cardiovasc Res*. 2012;96(1)64-72.
182. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest*. 2003;111:1805-1812.
183. Devaraj S, Davis B, Simon SI et al. CRP promotes monocyte-endothelial cell adhesion via Fcγ receptors in human aortic endothelial cells under static and shear flow conditions. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006;291:1170-1176.

184. Salmon JE, Pricop L. Human receptors for immunoglobulin G: key elements in the pathogenesis of rheumatic disease. *Arthritis Rheum.* 2001;44:739-745.
185. Mold C, Gresham HD, Du Clos TW. Serum amyloid P component and C-reactive protein mediate phagocytosis through murine FcγRs. *J Immunol.* 2001;166:1200-1205.
186. Siegel J, Rent R, Gewurz H. Interactions of C-reactive protein with the complement system I. Protamine-induced consumption of complement in acute phase sera. *J Exp Med.* 1974;140:631-647.
187. Kaplan MH, Volanakis JE. Interaction of C-reactive protein complexes with the complement system I. Consumption of human complement associated with the reaction of C-reactive protein with pneumococcal C-polysaccharide and with the choline phosphatides, lecithin and sphingomyelin. *J Immunol.* 1974;112:2135-2147.
188. Volanakis JE. Complement activation by C-reactive protein complexes. *Ann NY Acad Sci.* 1982; 389:235- 250.
189. Mold C, Gewurz H, Du Clos TW. Regulation of complement activation by C-reactive protein. *Immunopharmacology.* 1999;42:23-30.
190. Li SH, Szmitko PE, Weisel RD et al. C-reactive protein upregulates complement-inhibitory factors in endothelial cells. *Circulation.* 2004;109:833-836.
191. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation.* 2000;102:2165-2168.
192. Devaraj S, Xu DY, Jialal I. C-reactive protein increases plasminogen activator inhibitor-1 expression and activity in human aortic endothelial cells: Implications for the metabolic syndrome and atherothrombosis. *Circulation.* 2003;107:398-404.
193. Ballou SP, Lozanski G. Induction of inflammatory cytokine release from cultured human monocytes by C-reactive protein. *Cytokine.* 1992;4:361-8.
194. Tilg H, Vannier E, Vachino G et al. Antiinflammatory properties of hepatic acute phase proteins: preferential induction of interleukin 1 (IL-1) receptor antagonist over IL-1β synthesis by human peripheral blood mononuclear cells. *J Exp Med.* 1993;178:1629-1636.
195. Tilg H, Trehu E, Atkins MB et al. Interleukin-6 (IL-6) as an anti-inflammatory cytokine: induction of circulating IL-1 receptor antagonist and soluble tumor necrosis factor receptor p55. *Blood.* 1994;83(1):113-118.
196. Shapiro L, Clark BD, Orencole SF et al. Detection of soluble tumor necrosis factor (TNF) receptor (p55) in blood samples from healthy and endotoxemic humans. *J Infect Dis.* 1993;167:1344.
197. Porteu F, Nathan CF. Shedding of tumor necrosis factor receptors by activated human neutrophils. *J Exp Med.* 1990;172(2):599.
198. Zouki C, Haas B, Chan JS et al. Loss of pentameric symmetry of C-reactive protein is associated with promotion of neutrophil-endothelial cell adhesion. *J Immunol.* 2001;167: 5355-5361.

199. Vigo C. Effect of C-reactive protein on platelet-activating factor-induced platelet aggregation and membrane stabilization. *J Biol Chem*. 1985;260:3418-3422.
200. Bisoendial RJ, Kastelein JJ, Levels JH et al. Activation of inflammation and coagulation after infusion of C-reactive protein in humans. *Circ Res*. 2005;96:714-716.
201. Xia D, Samols D. Transgenic mice expressing rabbit C-reactive protein are resistant to endotoxemia. *Proc Natl Acad Sci*. 1997;94:2575-2580.
202. Szalai AJ, Briles DE, Volanakis JE. Human C-reactive protein is protective against fatal *Streptococcus pneumoniae* infection in transgenic mice. *J Immunol*. 1995;155:2557-2563.
203. Szalai AJ, VanCott JL, McGhee JR et al. Human C-reactive protein is protective against fatal *Salmonella enterica* serovar typhimurium infection in transgenic mice. *Infect Immun*. 2000;68:5652-5656.
204. Gill R, Kemp JA, Sabin C et al. Human C-reactive protein increases cerebral infarct size after middle cerebral artery occlusion in adult rats. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2004;24:1214-1218.
205. Ji SR, Ma L, Bai CJ et al. Monomeric C-reactive protein activates endothelial cells via interaction with lipid raft microdomains. *FASEB J*. 2009;23:1806-1816.
206. Simons K, Toomre D. Lipid rafts and signal transduction. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2000;1:31-39.
207. Ji SR, Wu Y, Potempa LA et al. Effect of modified C-reactive protein on complement activation: a possible complement regulatory role of modified or monomeric C-reactive protein in atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26:935-941.
208. Lee A, Whyte MK, Haslett C. Inhibition of apoptosis and prolongation of neutrophil functional longevity by inflammatory mediators. *J Leukoc Biol*. 1993;54:283-288.
209. Khreiss T, Jozsef L, Potempa LA et al. Loss of pentameric symmetry in C-reactive protein induces interleukin-8 secretion through peroxynitrite signaling in human neutrophils. *Circ Res*. 2005;97:690-697.
210. Khreiss T, Jozsef L, Potempa LA et al. Opposing effects of C-reactive protein isoforms on shear-induced neutrophil-platelet adhesion and neutrophil aggregation in whole blood. *Circulation*. 2004;110:2713-2720.
211. Zwaka TP, Hombach V, Torzewski J. C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis. *Circulation*. 2001;103:1194-1197.
212. Fu T, Borensztajn J. Macrophage uptake of low-density lipoprotein bound to aggregated C-reactive protein: possible mechanism of foam-cell formation in atherosclerotic lesions. *Biochem J*. 2002;366:195-201.
213. Singh SK, Suresh MV, Hammond DJ et al. Binding of the monomeric form of C-reactive protein to enzymatically-modified low-density lipoprotein: effects of phosphoethanolamine. *Clin Chim Acta*. 2009;406(1-2):151-155.

214. Hood W. Causes of multiple abnormal bands in serum protein electrophoresis. *Clinical Chemistry*. 1977;23:1192.
215. Abdulla YH, Hamadah K. C-reactive Protein in Mental Illness. *Brit J Psychiatr*. 1981;138:177-184.
216. Ulich TR, Yin S, Guo K et al. Intratracheal injection of endotoxin and cytokines. II. Interleukin-6 and transforming growth factor beta inhibit acute inflammation. *Am J Pathol*. 1991;138(5):1097-1101.
217. Jones SA. Directing Transition from Innate to Acquired Immunity: Defining a Role for IL-6. *J Immunol*. 2005;175:3463-3468.
218. Heinrich PC, Behrmann I, Haan S et al. Principles of Interleukin (IL)-6-type signalling and its regulation. *Biochem J*. 2003;374:1-20.
219. Jones SA, Novick D, Horiuchi S et al. C-reactive Protein: A Physiological Activator of Interleukin 6 Receptor Shedding. *The Journal of Experimental Medicine*. 1999;189(3):599-604.
220. Hehlhans T, Pfeffer K. The intriguing biology of the tumour necrosis factor / tumour necrosis factor receptor superfamily: players, rules and the games. *Immunology*. 2005;115:1-20.
221. Dinarello CA: Interleukin-1 and interleukin-1 antagonism. *Blood*. 1991;77:1627-1652.
222. Bogdan C, Vodovotz Y, Nathan C. Macrophage deactivation by interleukin 10. *J Exp Med*. 1991;174:1549-1555.
223. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960;23:56-62.
224. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Brit J Psychiatr*. 1979;134:382-389.
225. Rush AJ, Guillion CM, Basco MR et al. Inventory of Depressive Symptomatology (IDS): psychometric properties. *Psychol Med*. 1996;26(3):477-486.
226. Scher CD, Stein MB, Asmundson GJG et al. The childhood trauma questionnaire in a community sample: psychometric properties and normative data. *J Trauma Stress*. 2001;14(4):843-857.
227. Wingenfeld K, Spitzer C, Mensebach C et al. The German Version of the Childhood Trauma Questionnaire (CTQ): Preliminary Psychometric Properties. *Psychother Psychosom Med Psychol*. 2010;60(11):442-450.
228. Cohen S, Kamarck T, Mermelstein R. A global measure of perceived stress. *J Health Soc Behav*. 1983;24:385-396.
229. Brugha T, Bebbington T, Tennant C et al. The List of Threatening Experiences: a subset of 12 life event categories with considerable long-term contextual threat. *Psychol Med*. 1985;15(1):189-194.
230. Van Weemen BK, Schuurs AH. Immunoassay using antigen-enzyme conjugates. *FEBS Letters*. 1971;15(3):232-236.

231. Leng S, McElhaney J, Walston J et al. Elisa and Multiplex Technologies for Cytokine Measurement in Inflammation and Aging Research. *J Gerontol a Biol Sci Med Sci*. 2008; 63(8):879.
232. Karolina E, Taylor, Van den Berg CW. Structural and functional comparison of native pentameric, denatured monomeric and biotinylated C-reactive protein. *Immunology*. 2006; 120:404-411.
233. Engelhardt H. *Practice of High Performance Liquid Chromatography. Applications, Equipment and Quantitative Analysis*. Springer Verlag, Berlin 1986.
234. Hervé C, Beyne P, Jamault H et al. Determination of tryptophan and its kynurenine pathway metabolites in human serum by high-performance liquid chromatography with simultaneous ultraviolet and fluorimetric detection. *J Chromatogr B Biomed Appl*. 1996;675(1): 157-161.
235. Oades RD, Dauvermann MR, Schimmelmann BG et al. Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) and glial integrity: S100B, cytokines and kynurenine metabolism – effects of medication. *Behav Brain Funct*. 2010;6:29.
236. Oades RD, Myint AM, Dauvermann MR et al. Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) and glial integrity: an exploration of associations of cytokines and kynurenine metabolites with symptoms and attention. *Behav Brain Funct*. 2010;6:32.
237. Bortz J, Lienert GA. *Kurzgefasste Statistik für die Klinische Forschung. Leitfaden für die verteilungsfreie Analyse kleiner Stichproben*. 3. Auflage, Springer Verlag 2008.
238. Danner M, Kasl SV, Abramson JL et al. Association between depression and elevated C-reactive protein. *Psychosom Med*. 2003;65(3):347-356.
239. Liukkonen T, Silvennoinen-Kassinen S, Jokelainen J et al. The association between C-reactive protein levels and depression: results from the Northern Finland 1966 Birth Cohort Study. *Biol Psychiatry*. 2006;60(8):825-830.
240. Wium-Andersen MK, Ørsted DD, Nielsen SF et al. Elevated C-reactive protein levels, psychological distress, and depression in 73.131 individuals. *JAMA Psychiatry*. 2013; 70(2):176-184.
241. Matthews KA, Schott LL, Bromberger JT et al. Are there bi-directional associations between depressive symptoms and C-reactive protein in midlife women? *Brain Behav Immun*. 2010;24(1):96–101.
242. Bjerkeset O, Romild U, Smith GD et al. The associations of high levels of C-reactive protein with depression and myocardial infarction in 9.258 women and men from the HUNT population study. *Psychol Med*. 2011;41(2):345-352.
243. Douglas KM, Taylor AJ, O'Malley PG. Relationship between depression and C-reactive protein in a screening population. *Psychosom Med*. 2004;66(5):679- 683.
244. Almeida OP, Norman P, Hankey GJ et al. The association between C-reactive protein concentration and depression in later life is due to poor physical health: results from the Health in Men Study (HIMS). *Psychol Med*. 2007;37(12):1775-1786.

245. Howren MB, Lamkin DM, Suls J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosom Med*. 2009;71(2):171-186.
246. Herbert TB, Cohen S. Depression and immunity: a metaanalytic review. *Psychol Bull*. 1993;113:472-486.
247. Seidel A, Arolt V, Hunstiger M et al. Major depressive disorder is associated with elevated monocyte counts. *Acta Psychiatr Scand*. 1996;94:198-204.
248. Maes M, Scharpe S, Meltzer HY et al. Increased neopterin and interferon-gamma secretion and lower availability of L-tryptophan in major depression: further evidence for an immune response. *Psychiatry Res*. 1994;54:143-160.
249. Maes M, Scharpe S, Meltzer HY et al. Relationships between interleukin-6 activity, acute phase proteins, and function of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in severe depression. *Psychiatry Res*. 1993;49:11-27.
250. Berk M, Wade AA, Kuschke RH et al. Acute phase proteins in major depression. *J Psychosom Res*. 1997;43:529-534.
251. Pavlov VA, Wang H, Czura CJ et al. The Cholinergic Anti-inflammatory Pathway: A Missing Link in Neuroimmunomodulation. *Molecular Medicine*. 2003;9(5-8):125-134.
252. Tracey KJ. The inflammatory reflex. *Nature*. 2002; 420:853-859.
253. Van der Zanden EP, Hilbers FW, Verseijden C et al. Nicotinic acetylcholine receptor expression and susceptibility to cholinergic immunomodulation in human monocytes of smoking individuals. *Neuroimmunomodulation*. 2012;19(4):255-265.
254. Ferson M, Edwards A, Lind A et al. Low natural killer-cell activity and immunoglobulin levels associated with smoking in human subjects. *Int J Cancer*. 1979;23(5):603-609.
255. O'Brien SM, Scott LV, Dinan TG. Antidepressant therapy and C-reactive protein levels. *Br J Psychiatry*. 2006;188:449-452.
256. Janssen DG, Caniato RN, Verster JC et al. A psychoneuroimmunological review on cytokines involved in antidepressant treatment response. *Hum Psychopharmacol*. 2010;5:201-215.
257. Van Bladel S, Libert C, Fiers W. Interleukin-6 enhances the expression of tumor necrosis factor receptors on hepatoma cells and hepatocytes. *Cytokine*. 1991;3:149.
258. Xing Z, Gauldie J, Cox G et al. IL-6 is an antiinflammatory cytokine required for controlling local or systemic acute inflammatory responses. *J Clin Invest*. 1998;101(2):311-320.
259. Puustinen PJ, Koponen H, Kautiainen H et al. Psychological distress and C-reactive protein: do health behaviours and pathophysiological factors modify the association? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2011;261(4):277-284.
260. Kessler RC, McLaughlin KA, Green JG et al. Childhood adversities and adult psychopathology in the WHO World Mental Health Surveys. *Br J Psychiatry*. 2010;197:378-385.
261. Kessler RC. The effects of stressful life events on depression. *Annu Rev Psychol*. 1997;48:191-214.

262. Saito K, Ohta Y, Nagamura Y et al. Relationship between L-tryptophan uptake and L-tryptophan 2,3-dioxygenase activity in rat hepatocytes. *Biochem Int.* 1990;20(1):71-80.
263. Salter M, Pogson CI. The role of tryptophan 2,3-dioxygenase in the hormonal control of tryptophan metabolism in isolated rat liver cells. Effects of glucocorticoids and experimental diabetes. *Biochem J.* 1985;229(2):499-504.
264. Young SN. Mechanism of decline in rat brain 5-hydroxytryptamine after induction of liver tryptophan pyrrolase by hydrocortisone: roles of tryptophan catabolism and kynurenine synthesis. *Br J Pharmacol.* 1981;74(3):695-700.
265. Mellor AL, Munn DH. Tryptophan catabolism and T-cell tolerance: immunosuppression by starvation? *Immunol Today.* 1999;20(10):469-473.
266. Hilmas C, Rassoulpour A, Schwarcz R et al. The brain metabolite kynurenic acid blocks $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptors in rat hippocampal neurons in culture. *Soc Neurosci Abstr.* 2000;26:1403.
267. Hilmas C, Pereira EF, Alkondon M et al. The brain metabolite kynurenic acid inhibits $\alpha 7$ nicotinic receptor activity and increases non- $\alpha 7$ nicotinic receptor expression: physiological implications. *J Neurosci.* 2001;21:7463-7473.
268. Oh JW, Van Wagoner NJ, Rose-John S et al. Role of IL-6 and the Soluble IL-6 Receptor in Inhibition of VCAM-1 Gene Expression. *J Immunol.* 1998;161:4992-4999.
269. Dooley D, Catalano R, Wilson G. Depression and unemployment: panel findings from the Epidemiologic Catchment Area study. *Am J Community Psychol.* 1994;22(6):745-765.
270. Strang F, Scheichl A, Chen YC et al. Amyloid plaques dissociate pentameric to monomeric C-reactive protein: a novel pathomechanism driving cortical inflammation in Alzheimer's disease? *Brain Pathology.* 2012;22(3):337-346.
271. Eisenhardt SU, Habersberger J, Peter K. Monomeric C-reactive protein generation on activated platelets: the missing link between inflammation and atherothrombotic risk. *Trends in Cardiovascular Medicine.* 2009;19(7):232-237.
272. Li JJ, Fang CH. C-reactive protein is not only an inflammatory marker but also a direct cause of cardiovascular diseases. *Med Hypotheses.* 2004;62(4):499-506.

Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: Modellvorstellung der Ätiopathogenese von Depressionen (modifiziert nach Möller et al. [24])</i>	6
<i>Abbildung 2: Zytokin-Serotonin-Interaktion durch IDO (modifiziert aus Myint [104])</i>	15
<i>Abbildung 3: Stress und Depressionsgenese (aus Myint [39])</i>	21
<i>Abbildung 4: Neurodegenerative Hypothese der Depression (aus Myint [39])</i>	22
<i>Abbildung 5: Modell der membran-induzierten Regulation von CRP-Struktur und CRP-Funktion (Figure 6 aus Ji [178])</i>	27
<i>Abbildung 6: Darstellung der membran-induzierten Dissoziation von pCRP zu mCRP sowie der proinflammatorischen Effekte des entstandenen monomeren CRPs (Figure 1 aus Eisenhardt [179])</i>	31
<i>Abbildung 7: Prinzip des in dieser Studie verwendeten kompetitiven ELISA-Verfahrens zur Analyse und Quantifizierung der mCRP-Plasmakonzentration</i>	44
<i>Abbildung 8: Balkendiagramm zur Darstellung der signifikanten Unterschiede im Rauchverhalten zwischen der gesunden Kontroll- und der depressiven Patientengruppe</i>	54
<i>Abbildung 9: Balkendiagramm zur Darstellung des signifikanten Unterschiedes im „Gegenwärtigen Beschäftigungsgrad“ zwischen gesunden und depressiven Studienteilnehmern</i>	55
<i>Abbildung 10: Balkendiagramm zur Darstellung des signifikanten Unterschiedes hinsichtlich des „Vorhandenseins psychischer Erkrankungen in der Familie“ zwischen gesunden und depressiven Studienteilnehmern</i>	56
<i>Abbildung 11: Balkendiagramm zur Darstellung des signifikanten Unterschiedes bzgl. der Einnahme von Psychopharmaka</i>	57
<i>Abbildung 12: Box-Plots zur Darstellung der Unterschiede in den PSS-Scores zwischen depressiven und gesunden Studienteilnehmern</i>	58
<i>Abbildung 13: Box-Plots zur Darstellung der Unterschiede in den LTE-Q-Scores zwischen depressiven und gesunden Studienteilnehmern</i>	59
<i>Abbildung 14: Balkendiagramm zur Darstellung der Unterschiede im Vorhandensein und im Schweregrad von emotionaler Vernachlässigung in der Kindheit zwischen Patienten- und Kontrollgruppe</i>	61
<i>Abbildung 15: Balkendiagramm zur Darstellung der Unterschiede im Vorhandensein und im Schweregrad von physischer Vernachlässigung in der Kindheit zwischen Patienten- und Kontrollgruppe</i>	62
<i>Abbildung 16: Box-Plot-Darstellung der pCRP-Plasmakonzentrationen in der Kontroll- und Patientengruppe</i>	64
<i>Abbildung 17: Box-Plot-Darstellung der mCRP-Plasmakonzentrationen in der Kontroll- und Patientengruppe</i>	65

Abbildung 18: Box-Plot-Darstellung der pCRP/mCRP-Ratio der Kontroll- im Vergleich zur Patientengruppe.....	66
Abbildung 19: Box-Plot-Darstellung der signifikanten Unterschiede in den IL-6-Spiegeln zwischen Patienten- und Kontrollgruppe	67
Abbildung 20: Box-Plot-Darstellung der signifikanten Unterschiede in den IL-10-Spiegeln zwischen Patienten- und Kontrollgruppe.....	69
Abbildung 21: Box-Plot-Darstellung der signifikanten Unterschiede in den TRP-Serumspiegeln zwischen Patienten- und Kontrollgruppe.....	71
Abbildung 22: Box-Plots zur Darstellung des signifikanten Unterschiedes bezüglich der 3-HK/KYN-Ratio zwischen depressiven und gesunden Studienteilnehmern ...	73
Abbildung 23: KYNA/KYN-Ratio-Box-Plots im Gruppenvergleich	73
Abbildung 24: pCRP-, mCRP- und pCRP/mCRP-Histogramme	79

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Tabellarische Zusammenfassung der wichtigsten immunologischen Unterschiede zwischen pCRP und mCRP nach Eisenhardt und Mitarbeitern [179]	29
Tabelle 2: In dieser Studie verwendete Cut-Off-Werte der HAMD-Skala zur Einteilung des Schweregrades der Depression in der Patientengruppe	39
Tabelle 3: In dieser Studie verwendete Cut-Off-Werte der MADRS-Skala zur Einteilung des Schweregrades der Depression in der Patientengruppe	39
Tabelle 4: In dieser Studie verwendete Cut-Off-Werte der IDS-C-Skala zur Einteilung des Schweregrades der Depression in der Patientengruppe	40
Tabelle 5: Gradient zur Bestimmung der verschiedenen TRYCAT-Konzentrationen.....	50
Tabelle 6: Gradient zur Bestimmung der TRP-Konzentration	50
Tabelle 7: Demographische und ausgewählte klinische Daten der Studienteilnehmer im Vergleich Kontroll- zu Patientengruppe	52
Tabelle 8: Tabellarische Darstellung des signifikanten Unterschiedes bezüglich des mittleren PSS-14-Scores zwischen Patienten- und Kontrollgruppe	58
Tabelle 9: Tabellarische Darstellung des signifikanten Unterschiedes bezüglich des mittleren LTE-Q-Scores zwischen Patienten- und Kontrollgruppe.....	59
Tabelle 10: Tabellarische Darstellung der CTQ-Ergebnisse bezüglich des Vorhandenseins und dem Schweregrad traumatischer Erfahrungen in der Kindheit hinsichtlich der Aspekte „Emotionaler, Physischer und Sexueller Missbrauch“ sowie „Emotionale und Physische Vernachlässigung“ im Vergleich Patienten- zu Kontrollgruppe	60
Tabelle 11: Ergebnisse der „Hamilton Rating Scale for Depression“ (HAMD), „Montgomery-Asberg Depression Rating Scale“ (MADRS) und des „Inventars depressiver Symptome“ (IDS-C) zur Beurteilung des Schweregrades der Depression in der Patientengruppe	62
Tabelle 12: Tabellarische Darstellung der pCRP-Ergebnisse	64
Tabelle 13: Tabellarische Darstellung der mCRP-Ergebnisse	65
Tabelle 14: Tabellarische Darstellung der pCRP/mCRP-Ergebnisse.....	66
Tabelle 15: Tabellarische Darstellung des signifikanten Unterschiedes bezüglich der IL-6-Serumkonzentrationen zwischen Kontroll- und Patientengruppe	67
Tabelle 16: Tabellarische Darstellung der signifikanten Unterschiede zwischen Patienten- und Kontrollgruppe bezüglich der IL-10-Spiegel	68
Tabelle 17: Tabellarische Darstellung der TNF α -Ergebnisse	69
Tabelle 18: Tabellarische Darstellung der TRYCAT-Konzentrationen im Serum depressiver Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen	70

Tabelle 19: <i>Tabellarische Darstellung der TRYCAT-Ratios zum Vergleich von Patienten- und Kontrollgruppe.....</i>	72
Tabelle 20: <i>Tabellarische Darstellung der signifikanten Korrelationen der verschiedenen CRP-Isoformen bzw. der pCRP/mCRP-Ratio mit den jeweiligen TRYCATs bzw. TRYCAT-Ratios in der Gesamtgruppe und in den verschiedenen Untergruppen.....</i>	76

Abkürzungsverzeichnis

°C	Grad Celsius
µg	Mikrogramm
µl	Mikroliter
ml	Milliliter
pg	Pikogramm
0.5 M	0,5 molar
3-HK	3-Hydroxykynurenin
3-HAA	3-Hydroxyanthranillinsäure
5-HIAA	5-Hydroxyindolyllessigsäure
5-HT	Serotonin
Aβ-Plaques	Beta-Amyloid-Plaques
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
BDNF	Brain-derived neurotrophic factor
BMI	Body Mass Index
BSA	N,O-Bis(trimethylsilyl)acetamid
C1 – C9; C1q	Komplementproteine 1 – 9; C1q-Komplex des Komplementsystems
CCGC	C-Reactive Protein Coronary Heart Disease Genetics Collaboration
COX-2	Cyclooxygenase-2
CRH	Corticotropin Releasing Hormon
CRP	C-reaktives Protein (= pCRP)
CTQ	Childhood Trauma Questionnaire
DEGS1	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
Fcγ-RIIa/RI/Rs	verschiedene Strukturtypen des IgG-Rezeptors
GBD-Study	Global Burden of Disease-Studie
GM-CSF	Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor
H ₂ O ₂	Wasserstoffperoxid
H ₂ SO ₄	Schwefelsäure
HAAO	Hydroxyanthranillinsäure-Oxygenase
HAMD	Hamilton Depressionsskala

HPA-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
HRP	Meerrettichperoxidase
ICD-10	International Classification of Diseases
IDO	Indolamin-2,3-Dioxygenase
IDS-C	Inventar depressiver Symptome – Fremdbeurteilungsversion
IFN α	Interferon α
IFN β	Interferon β
IFN γ	Interferon γ
IL-1	Interleukin 1
IL-1Ra	Interleukin 1-Rezeptorantagonist
IL-6	Interleukin 6
IL-6-/-	Interleukin 6-defizient
IL-6+/+	„nicht-Interleukin 6-defizient“
IL-10	Interleukin 10
ITAM	Immunoreceptor Tyrosine-based Activation Motif
ITIM	Immunoreceptor Tyrosine-based Inhibition Motif
KHK	Koronare Herzkrankheit
KMO	Kynurenine-3-Monooxygenase
KP	Kynureninpathway
KS	Komplementsystem
KYN	Kynurenin
KYNA	Kynureninsäure
KYNase	Kynureninase
LPS	Lipopolysaccharid
LTE-Q	“List of Threatening Experiences” Questionnaire
MADRS	Montgomery-Asberg Depression Rating Scale
MAO	Monoaminoxidase
MAOI	Monoaminoxidasehemmer
MCH	Major-Histocompatibility-Complex
mCRP	monomeres C-reaktives Protein
MIP 2	Macrophage Inflammatory Protein 2
MoPEG	3-Methoxy-4-Hydroxyphenylglycol

MPs	Mikropartikel
nAChR- $\alpha 7$	$\alpha 7$ -Untereinheiten nikotinerger Acetylcholinrezeptoren
NADPH	reduzierte Form des Nicotinamidadenindinukleotidphosphats
NaN ₃	Natriumazid
NaOH	Natronlauge
NIBSC	National Institute for Biological Standards and Control
NMDA-Rezeptor	N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor
NSRI	Noradrenalin-Serotonin-Wiederaufnahme/Reuptake-Hemmer
PBS	Phosphatgepufferte Salzlösung
pCRP	pentameres C-reaktives Protein (= CRP)
PGE ₂	Prostaglandin E ₂
PL-A ₂	Phospholipase A ₂
PSS	Cohen's perceived stress scale
QUIN	Quinolinsäure
ROS	Reactive Oxygen Species (= „Sauerstoffradikale“)
Sig.	Signifikanz
sIL-6R	löslicher IL-6-Rezeptor
SNRI	Selektive Noradrenalin-Wiederaufnahme/Reuptake-Hemmer
SSRI	Selektive Serotonin-Wiederaufnahme/Reuptake-Hemmer
t-Test	2-Stichproben Student's t-Test
TCA	Trizyklisches Antidepressivum
TDO	Tryptophan-2,3-Dioxygenase
TMB	Tetramethylbenzidin
TNF α	Tumornekrosefaktor alpha
TNFsRp55	löslicher TNF α -Rezeptor (antagonistisch wirksam)
TRIS-Puffer	Trishydroxymethylaminomethan-Puffer
TRP	Tryptophan
TPH	Tryptophanhydroxylase
TRYCAT	Tryptophankatabolite
UV	ultraviolett
U-Test	Mann-Whitney-U-Test
VCAM-1	Vascular cell adhesion protein 1
WHO	World Health Organization

Danksagung

Sehr herzlich möchte ich mich für die wertvolle Unterstützung in der Vorbereitung und Fertigstellung meiner Dissertation bei meinem direkten Betreuer, Herrn Prof. Norbert Müller, sowie bei meinen beiden weiteren Betreuern, Frau PD Dr. med. Aye-Mu Myint und Herrn Prof. Markus Schwarz, bedanken. Ebenso gilt mein inniger Dank sämtlichen Studienteilnehmern, die diese Arbeit durch ihre freiwillige Mithilfe überhaupt erst ermöglicht haben. Danke an die komplette Belegschaft des PNI-Labors der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der LMU München.

Darüber hinaus gilt mein aufrichtiger Dank Herrn Prof. Lawrence Potempa (Roosevelt University, Chicago), der uns freundlicherweise den monoklonalen Anti-mCRP-Antikörper „Clone 3H12“ zur Verfügung gestellt hat und somit den Weg für die quantitative mCRP-Analyse ebnete.

Bei Frau Rike Barth möchte ich mich für ihre große Unterstützung bei der Akquisition der Studienteilnehmer bedanken sowie bei Frau Waldtraud Stettinger, Herrn Gregor Schulze und Herrn Raf Berghmans – ohne sie wäre mir die labortechnische Analyse meiner Daten nicht möglich gewesen.

Ich bedanke mich sehr herzlich bei Herrn Dr. Friedrich Pahlke für seine fachliche Unterstützung bei der statistischen Auswertung der untersuchten Daten sowie bei Herrn Florian Bopp für seinen stets zuverlässigen Beistand als Freund und Berater. Auch meinen Arbeitgebern, Herrn Dr. Christian Pawlak und Herrn Dr. Christian Maier, die mir immer den notwendigen Freiraum zur Verfügung gestellt haben, ein herzliches Vergelts’Gott!

Ohne meine Familie allerdings, die mir allezeit und vorbehaltlos den Rücken gestärkt und mich in jeglicher Hinsicht unterstützt hat, wäre diese Arbeit nicht entstanden. Mein innigster Dank gilt Euch: Anni und Johann Maier sen., Johann Maier jun. und Christian Maier sowie meinem kleinen Luis. Meiner Familie sei diese Arbeit gewidmet.

Cornelia Maier

Lebenslauf

Angaben zur Person:

Name:	Maier
Vorname:	Cornelia Elisabeth
Geburtsdatum:	29.07.1978
Geburtsort:	München
Kinder:	1 Sohn, geb. 2012
Staatsangehörigkeit:	deutsch

Schulbildung:

1985 – 1989	Grundschule Holzkirchen
1989 – 1998	Gymnasium Tegernsee

Studium:

1999 – 2004	Studium der BWL an der LMU München
2004 – 2011	Studium der Medizin an der TU München

Beruf:

2013 - 2014	Assistenzärztin für Anästhesiologie/Intensivmedizin am Krankenhaus Agatharied
2015 - 2016	Assistenzärztin für Innere Medizin und Allgemeinmedizin in der Praxis Dres. Pawlak/Maier, Gmund am Tegernsee
seit 2016	Assistenzärztin für Innere Medizin am RoMed Klinikum Rosenheim, Zentrale Notaufnahme

Eidesstattliche Versicherung

Maier, Cornelia Elisabeth

Ich erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Immunaktivierung bei Depression – Die Rolle des C-reaktiven Proteins und seiner Isoformen

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, den 05.10.2015

Cornelia Elisabeth Maier